

CHIRURGISCHE THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS

Eine vergleichende Untersuchung der radikalen und
konservativen Chirurgie beim operablen Mammakarzinom

NINA A. MAYR

1986

*Diss.
München
1986*

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
des Klinikums Großhadern in München
(Direktor: Prof. Dr.med. G. Heberer)

CHIRURGISCHE THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS

Eine vergleichende Untersuchung der radikalen und konservativen
Chirurgie beim operablen Mammakarzinom

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Nina A. Mayr

aus

Hausham/Schliersee

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Bohmert
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. G. Heberer
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	6. 5. 1986

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	
1. Epidemiologie und Häufigkeit	4
2. Ätiologie	4
3. Klassifizierung	5
3.1. Die klinische Stadieneinteilung	5
3.1.1. Die Columbia-Klassifizierung	5
3.1.2. American Joint Committee for Cancer Staging	6
3.1.3. Die TNM-Klassifizierung	6
3.2. Die postoperative Stadieneinteilung	8
3.3. Stadiengruppierung	9
3.4. Vergleich klinischer und histologischer Stadieneinteilung	9
3.5. Häufigkeitsverteilung der einzelnen Stadien	9
4. Prognostische Kriterien im einzelnen	10
4.1. Definierte prognostische Faktoren	10
4.2. Nicht definierte prognostische Faktoren	11
4.2.1. Lokalisation des Primärtumors	11
4.2.2. Histologie	13
4.2.3. Größe der Lymphknotenmetastasen	14
4.2.4. Lokalisation der Lymphknotenmetastasen	14
4.2.5. Mammaria interna - Lymphknoten	15
4.2.6. Extranodales Tumorwachstum - axilläre Makro- und Mikrometastasen	15
4.3. Prognostische Kriterien mit besonderer Bedeutung für Karzinome des Stadiums I und II	16
4.3.1. "Aggressive" und "limited" disease	16
4.3.2. Malignitätsgrad	16
4.3.3. Blutgefäß- und Lymphgefäßeinbruch	17
5. Chirurgische und radiologische Behandlung	20
5.1. Chirurgische Therapie	20
5.1.1. Die radikale Mastektomie	20
5.1.2. Erweiterte radikale Mastektomie	23
5.1.3. Modifiziert radikale Mastektomie	24
5.1.4. Einfache Mastektomie	24
5.1.5. Mammateilresektion	25
5.1.6. Tumorektomie	27
5.2. Strahlentherapie	29
5.2.1. Die präoperative Bestrahlung	29
5.2.2. Die postoperative Bestrahlung	29
5.2.3. Die primäre Strahlentherapie	33
5.2.4. Komplikationen und Nebenwirkungen	37
6. Kriterien zur Bewertung von Therapieerfolgen	39
6.1. Behandlungsmethode	39
6.1.1. Partielle Mastektomie	39
6.1.2. Ablatio mammae simplex	41
6.1.3. Lymphknoten	41
6.1.4. Adjuvante Therapie	41
6.2. Anatomisch-pathologische Kriterien	42
6.3. Überlebensrate	42
6.3.1. Fünf- oder Zehn-Jahres-Überlebensrate ?	42

6.3.2.	Absolute und erwartete Überlebensraten	42
6.3.3.	Lebensqualität	43
6.4.	Lokalrezidive	43
6.5.	Kosmetisches Ergebnis	43
6.6.	Funktionelles Ergebnis	44
7.	Therapiekonzepte im Vergleich	45
7.1.	Die radikale Mastektomie	45
7.1.1.	Historischer Überblick	45
7.1.2.	Studien	46
7.2.	Die modifiziert radikale Mastektomie	48
7.2.1.	Patey und Handley	48
7.2.2.	Der Trend zur konservativen Operation	48
7.2.3.	Theoretische Grundlagen	49
7.2.4.	Vergleichende Untersuchungen	49
7.2.5.	Modifiziert radikale Mastektomie als Standardtherapie	51
7.3.	Die einfache Mastektomie	52
7.3.1.	Rückblick	52
7.3.2.	George Crile, Jr	52
7.3.3.	Erste randomisierte Studien	54
7.3.4.	Große randomisierte Studien	60
7.4.	Brusterhaltende Therapie	66
7.4.1.	Einleitung	66
7.4.2.	Anfänge - Bestrahlung mit und ohne Tumorentfernung	66
7.4.3.	Tumorektomie und Bestrahlung - Zehn-Jahres-Studien	72
7.4.4.	Tumorektomie und Bestrahlung - Studien bis fünf Jahre Laufzeit	82
7.4.5.	Tumorektomie und Bestrahlung - radikale Mastektomie	88
	Vergleichende Arbeiten	
7.4.6.	Mammateilresektion und Bestrahlung	94
7.4.7.	Mammateilresektion ohne Bestrahlung	101
8.	Kontroverse über die brusterhaltende Therapie	105
8.1.	Methodische Probleme der Therapiestudien	105
8.1.1.	Patientenzahl und Nachsorgezeit	105
8.1.2.	Fehlen einer pathologischen Stadieneinteilung	105
8.1.3.	Selektion	106
8.2.	Ergebnisse der Therapie	106
8.2.1.	Bedeutung von Lokalrezidiven	106
8.2.2.	Strahlentherapie	108
8.2.3.	Kosmetisches Ergebnis	110
8.3.	Gegensätzliche Hypothesen zur Tumorbilogie	111
8.3.1.	Ausbreitungsmodus	111
8.3.2.	Bedeutung der Lymphabflußgebiete	111
8.3.3.	Hämatogene Ausbreitung	113
8.3.4.	Beide Thesen	113
9.	Multizentrität	114
9.1.	Pathologische Befunde	114
9.1.1.	Definition der Multizentrität	114
9.1.2.	Mit Multizentrität korrelierende Befunde	116
9.2.	Kontroverse	117
9.2.1.	Mastektomie als Minimum der Behandlung	117
9.2.2.	Brusterhaltung trotz Multizentrität	119
9.3.	Versuche zur Ermessung der Bedeutung der Multizentrität	121

Zusammenfassung

EINLEITUNG

Die heutigen Methoden der Diagnostik erlauben es immer häufiger, das Mammakarzinom in einem früheren Stadium zu entdecken als dies in der Vergangenheit möglich war.

Nachdem gleichzeitig aber die Behandlungsergebnisse in diesen frühen Stadien I und II durch intensivere chirurgische Therapie nicht verbessert werden konnten, stellt sich immer öfter die Frage, ob, im Gegenteil, eine eingeschränkte Chirurgie nicht die gleichen Heilungschancen für kleine Mammakarzinome bieten kann wie die Entfernung der Brust.

Beim heutigen Stand der Erfahrungen ist diese Kontroverse, die bereits Jahrzehnte andauert, noch immer nicht endgültig zu entscheiden.

Diese Arbeit versucht, die verschiedenen chirurgischen und radiologischen Behandlungsmöglichkeiten des Mammakarzinoms im Stadium I und II darzustellen, ihre theoretischen Grundlage zu beschreiben und die Vorteile und Risiken einer brusterhaltenden Therapie gegenüber radikaleren Operationsmethoden abzuwägen.

1. EPIDEMIOLOGIE UND HÄUFIGKEIT

Das Mammakarzinom ist mit einer Inzidenz von fünf bis sechs Prozent so häufig wie der Diabetes mellitus (75). Es stellt die häufigste maligne Geschwulst der Frau dar und macht bei Frauen 20% aller Krebstodesfälle aus (23). In den USA ist es die Haupttodesursache von Frauen im Alter zwischen 35 und 45 Jahren (71).

Weltweit ist dabei eine leichte Zunahme der Erkrankungshäufigkeit zu verzeichnen. Insgesamt weist die Morbidität große geographische Unterschiede auf. In der Bundesrepublik Deutschland erkranken von 100.000 Frauen jährlich 52, in Großbritannien 63 und in den USA 67. In der östlichen Hemisphäre ist die Krankheit seltener. So beträgt die Morbidität in Japan 17 von 100.000 (59).

2. ÄTIOLOGIE

Die Ätiologie des Brustkrebses ist nicht bekannt.

Es gibt jedoch eine Reihe von Faktoren, die mit einem erhöhten Krankheitsrisiko zusammenhängen. Eine hereditäre Belastung scheint gesichert zu sein. Frauen, deren Mutter oder Schwester an Brustkrebs erkrankt sind, haben ein zwei- bis dreimal höheres Risiko, selbst ein Karzinom zu entwickeln als die Normalbevölkerung. Bereits bestehende gutartige Erkrankungen der Brust erhöhen das Risiko vierfach. Zunehmendes Lebensalter erhöht die Erkrankungswahrscheinlichkeit, ist aber kein spezifischer Faktor für das Mammakarzinom.

Kinderlose Frauen und solche, deren erstes Kind nach dem 30. Lebensjahr geboren wird, scheinen vermehrt gefährdet zu sein. Weiterhin spielt die Menstrationsanamnese eine gewisse Rolle. Patientinnen mit Brustkrebs hatten häufiger eine frühe Menarche, eine späte Menopause im Alter von über 55 Jahren und unregelmäßige Menstruationszyklen als Gesunde (71).

In letzter Zeit werden auch Veränderungen der β -Lipoproteinwerte (132) sowie der erhöhte Konsum tierischer Fette mit dem Risiko eines Mammakarzinoms in Zusammenhang gebracht.

3. KLASSIFIZIERUNG

Die Zuordnung eines Mammakarzinoms zu einem bestimmten Stadium ist ein entscheidender Faktor für die Wahl der Behandlungsmethode. Es sind bis heute eine Reihe von Gruppierungsvorschlägen entwickelt worden.

3.1. Die klinische Stadieneinteilung

3.1.1. Die "Columbia-Klassifizierung"

Tab. 1 stellt die "Colombia-Klassifizierung" dar.

TABELLE 1 : "Columbia-Klassifizierung"
nach Haagensen, 1956 (62).

Stadium A	Kein Hautödem, keine Ulzeration oder feste Fixierung des Tumors an die Brustwand, axilläre Lymphknoten klinisch nicht befallen
Stadium B	Kein Hautödem, keine Ulzeration oder feste Fixierung des Tumors an die Brustwand, klinisch befallene axilläre Lymphknoten, jedoch kleiner als 2,5 cm im Durchmesser und nicht an die darüberliegende Haut oder tiefer gelegene Strukturen der Axilla fixiert
Stadium C	Eines der fünf folgenden Zeichen eines fortgeschrittenen Mammakarzinoms: 1. Hautödem begrenzter Ausdehnung (betrifft weniger als ein Drittel der Haut über der Brust) 2. Hautulzeration 3. Feste Fixierung des Tumors an die Brustwand 4. Massiver Befall axillärer Lymphknoten: ein einzelner Lymphknoten oder Gruppen von verschmolzenen Lymphknoten mit einem Durchmesser von 2,5 cm oder mehr 5. Fixierung der axillären Lymphknoten an die darüberliegende Haut oder tiefere Strukturen in der Axilla
Stadium D	Mammakarzinom mit einem der folgenden Kennzeichen: 1. Kombination von zwei der fünf oben genannten Merkmale 2. Ausgedehntes Hautödem (betrifft mehr als ein Drittel der Haut über der Brust) 3. versprengte Tumorknoten in der Haut 4. inflammatorisches Karzinom 5. klinisch befallene supraclaviculäre Lymphknoten 6. Befall der Mammaria interna Lymphknoten, ersichtlich als parasternaler Tumor 7. Armödem 8. Fernmetastasen

3.1.2. "American Joint Committee for Cancer Staging"

Das American Joint Committee for Cancer Staging teilt das Mammakarzinom in die Stadien I-IV ein. Siehe Tab.22.

TABELLE 2 : American Joint Committee for Cancer Staging (5).

Stadium I	- Tumor ≤ 2 cm im Durchmesser - axilläre Lymphknoten, falls tastbar, nicht verdächtig auf Metastasen - keine Fernmetastasen
Stadium II	- Tumor ≤ 5 cm im Durchmesser - Lymphknoten, falls tastbar, nicht fixiert - keine Fernmetastasen
Stadium III	- Tumor > 5 cm - oder - Tumor jeder Größe mit Befall der Haut oder Fixierung an der Brustwand - supraklavikuläre Lymphknoten - keine Fernmetastasen
Stadium IV	- Fernmetastasen

3.1.3 Die TNM-Klassifizierung

Die von der "Union International Contre le Cancer" (UICC) empfohlene TNM-Klassifizierung gewinnt immer mehr an Bedeutung (82). Ein zusätzlicher "C-Schlüssel" kann benutzt werden, um festzulegen, wie invasiv die Diagnostik war, die zur Stadieneinteilung führte (Tab.3).

TABELLE 3 : C-Schlüssel für diagnostischen Aufwand (82).

C ₁	klinisch	: Anamnese, Inspektion, Palpation, Meßstab
C ₂	klinisch mit	: Röntgen mit/ohne Kontrastmittel Tomogramme, Szintigraphie, Ultraschall, EMI-Scanner
C ₃	chirurgisch- evaluativ	: explorative Freilegung der Operationsgebietes, Austastung und Inspektion nach Durchtrennung oberflächlicher Schichten vor Beginn der chirurgischen Behandlung (Resektion); Extirpation des <u>gesamten</u> Tumors als Biopsie; Extirpation einzelner Lymphknoten. Die Biopsie selbst ist kein C-Faktor.
C ₄	post- chirurgisch	: anhand des pathologischen Untersuchungsergebnisses
C ₅	Autopsiebefund	

TABELLE 4 : Die TNM-Klassifizierung

aus: "Die Klassifizierung maligner Tumoren nach dem TNM-System" (82)

TIS	präinvasives Karzinom (Ca. in situ), nicht infiltratives Intraduktales Karzinom, Morbus Paget der Mamille ohne demonstrierbaren Primärtumor (Anm.: bei Mb. Paget mit Tumor: Klassifikation nach der Größe des Primärtumors)
T ₀	Primärtumor in der Brust nicht nachweisbar
T ₁	Tumor (in seiner größten Ausdehnung) ≤ 2 cm
T _{1a}	ohne Fixierung an darunterliegende(n) Pektoralisfaszie oder -muskel
T _{1b}	mit Fixierung an darunterliegende(n) Pektoralisfaszie oder -muskel
T ₂	Tumor (in seiner größten Ausdehnung) > 2 cm, aber < 5cm
T _{2a}	ohne Fixierung an darunterliegende(n) Pektoralisfaszie oder -muskel
T _{2b}	mit Fixierung an darunterliegende(n) Pektoralisfaszie oder -muskel
T ₃	Tumor (in seiner größten Ausdehnung) > 5 cm
T _{3a}	ohne Fixierung an darunterliegende(n) Pektoralisfaszie oder -muskel
T _{3b}	mit Fixierung an darunterliegende(n) Pektoralisfaszie oder -muskel
	Anm.: Einziehungen der Haut oder der Mamille oder jede andere Hautveränderung mit Ausnahme der für T _{4b} verantwortlichen kann bei T ₁ , T ₂ und T ₃ vorkommen, ohne die Klassifizierung zu verändern
T ₄	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf den Brustkorb oder die Haut
T _{4a}	mit Fixierung an der Brustwand
T _{4b}	mit Ödem, Infiltration oder Ulzeration der Haut (einschließlich Orangenhaut oder Satellitenknötchen auf derselben Mamma)
T _{4c}	T _{4a} und T _{4b} zusammen
N ₀	keine palpablen homolateralen axillären Lymphknoten
N ₁	faßbare, verschiebbliche homolaterale axilläre Lymphknoten
N _{1a}	die Lymphknoten werden nicht als tumorbefallen betrachtet
N _{1b}	die Lymphknoten werden als tumorbefallen betrachtet
N ₂	homolaterale axilläre Lymphknoten, die untereinander oder an anderen Strukturen fixiert sind
N ₃	homolaterale supraklavikuläre oder infraklavikuläre Lymphknoten oder Lymphödem des Armes
M ₀	keine Fernmetastasen nachweisbar
M ₁	Fernmetastasen nachweisbar, einschließlich Hautmetastasen außerhalb der Brustdrüse

3.2. Die postoperative Stadieneinteilung und histopathologisches Grading

Die überarbeitete Version der UICC von 1978 zieht auch postoperative histopathologische Kriterien in Betracht (siehe Tab. 5).

TABELLE 5 : Postoperative Stadieneinteilung nach TNM (pTNM) und histopathologisches Grading G₁-G₃ (5).

pTIS	präinvasives Karzinom (Carcinoma in situ)
pT ₀	kein Anhalt für einen Primärtumor bei der histologischen Untersuchung des Resektats
pT ₁	entspricht T ₁
pT _{1a}	Tumor mißt 0,5 cm oder weniger
pT _{1b}	Tumor mißt mehr als 0,5 cm, jedoch nicht mehr als 1 cm
pT _{1c}	Tumor mißt mehr als 1 cm, jedoch nicht mehr als 2 cm
pT ₂	entspricht T _{2a} + T _{2b}
pT ₃	entspricht T _{3b} + T _{3c}
pT ₄	entspricht T _{4a} + T _{4b}
pT _X	die Ausdehnung der Tumorinvasion kann nicht beurteilt werden
pN ₀	kein Anhalt für Invasion regionärer Lymphknoten
pN ₁	bewegliche homolaterale axilläre Lymphknoten
pN _{1a}	Mikrometastasen von 0,2 cm oder weniger in einem oder mehreren Lymphknoten
pN _{1b}	Makrometastasen in einem oder mehreren Lymphknoten
	i: Metastase <0,2 cm in einem bis drei Lymphknoten
	ii: Metastase >0,2 cm in vier oder mehr Lymphknoten
	iii: Metastase mit Ausdehnung über die Kapsel eines Lymphknotens hinaus (kleiner als 2 cm)
	iv: positive(r) Lymphknoten größer als 2 cm
pN ₂	Befall homolateraler Lymphknoten, die entweder untereinander oder an benachbarte Strukturen fixiert sind
pN ₃	Befall homolateraler supraklavikulärer oder infraklavikulärer Lymphknoten
pN _X	die Ausdehnung des Lymphknotenbefalls kann nicht beurteilt werden
pM	entsprechen den M-Kategorien
G ₁	hoher Differenzierungsgrad
G ₂	mittlerer Differenzierungsgrad
G ₃	geringer Differenzierungsgrad oder Entdifferenzierung
G _X	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

3.3. Stadiengruppierung

Da in den verschiedenen klinischen Studien über Therapieerfolge beim Mammakarzinom keine einheitliche Tumor-Klassifizierung verwendet wird, ist es sinnvoll, die Stadiensysteme einander gegenüberzustellen, um sie vergleichbar zu machen.

TABELLE 6 : Stadiengruppierung, nach UICC, 1979 (73).

Stadium I	T _{1a} , T _{1b}	N ₀ , N _{1a}	M ₀
Stadium II	T ₀ , T _{1a} , T _{1b}	N _{1b}	M ₀
	T _{2a} , T _{2b}	N ₀ , N _{1a}	M ₀
	T _{2a} , T _{2b}	N _{1b}	M ₀
Stadium IIIa	T _{3a} , T _{3b}	N ₀ , N ₁	M ₀
	T _{1a,b} , T _{2a,b} , T _{3a,b}	N ₂	M ₀
Stadium IIIb	T _{1a,b} , T _{2a,b} , T _{3a,b}	N ₃	M ₀
	T _{4a,b,c}	jedes N	M ₀
Stadium IV	jedes T	jedes N	M ₁

3.4. Vergleich klinischer und histologischer Stadieneinteilung

Die klinische Beurteilung axillärer Lymphknoten wird nur in zwei Drittel der Fälle durch die histologische Untersuchung bestätigt. Ein Drittel der Patienten mit unverdächtigen Lymphknoten hat mikroskopisch nachweisbare axilläre Metastasen. Bei einem Drittel der Patienten mit tastbaren Lymphknoten sind diese als falschpositiv zu werten (157). Fisher spricht von 38,6% falschnegativen und 27,3% falschpositiven Fällen bei einer Patientenzahl von 641 (43).

3.5. Häufigkeitsverteilung der einzelnen Stadien

Bei Diagnosestellung liegt in 55-70% Stadium I, in 20-25% Stadium II und in etwa 10% Stadium III des Tumors vor (71).

4. PROGNOTISCHE KRITERIEN IM EINZELNEN

Nicht einmal über die prognostischen Faktoren, die in die Klassifikationssysteme eingehen, herrscht absolute Einigkeit.

Eine andere Gruppe von Faktoren, die nicht für die Stadieneinteilung herangezogen werden, sind derzeit noch in der Diskussion und haben daher für die Prognosestellung keine allgemein anerkannte Bedeutung. Die Auseinandersetzung um die Wertigkeit dieser Kriterien steht in direktem Zusammenhang mit der Kontroverse über die notwendige Radikalität bei der chirurgischen Therapie des Mammakarzinoms. Daher werden an dieser Stelle einige unterschiedliche Standpunkte dargestellt.

4.1. Definierte prognostische Faktoren

Als gesicherte prognostische Faktoren, auf denen auch die Stadieneinteilung beruht, haben für die Überlebensrate beim Mammakarzinom folgende Punkte zu gelten:

Je größer der Primärtumor ist, desto häufiger findet sich ein metastatischer Befall axillärer Lymphknoten. Beide Faktoren wirken sich negativ auf die Prognose der Patientin aus (74).

Um aber den alleinigen Einfluß der Tumorgroße auf die Überlebensrate zu untersuchen, hat das American College of Surgeons (109) 1980 an 16.738 Fällen die Prognose bei Tumoren mit einem Durchmesser von kleiner als 0,5 cm bis über 5 cm bei jeweils gleichem Lymphknotenstatus untersucht. Die symptomfreie Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt für Mammakarzinome mit einer Größe

von 0,6 bis 1,0 cm 71,6% ,

für 1,1 bis 2,0 cm 68,4% ,

für 5.1 cm und mehr 56,8% bei unauffälliger Axilla.

Bei positiven axillären Lymphknoten lauten die entsprechenden Zahlen:

54,3%

39,1%

und 21,3%.

Insgesamt haben Patientinnen mit Tumoren, die einen kleineren Durchmesser als 2 cm haben, eine signifikant längere Überlebenszeit (Manchester Regional Breast Study (112), 1982).

Ein sehr bedeutender Prognosefaktor, der erst durch den chirurgischen Eingriff gewonnen wird, ist das Ausmaß der axillären Lymphknotenmetastasierung.

Gallager (57) teilt die Patienten in eine Gruppe ohne histologisch nachweisbare Lymphknotenmetastasierung, eine Gruppe mit einem bis vier und eine mit mehr als vier befallenen Lymphknoten ein und ordnet ihnen jeweils eine gute, mittelgute und schlechte Prognose zu. Er räumt aber ein, daß diese Einteilung stark vereinfacht ist, da sich die Prognose mit jedem zusätzlich befallenen Lymphknoten verschlechtert.

Auch der klinische Befund der Axilla ist - wenn auch begrenzt - aussagekräftig: Die Zehn-Jahres-Überlebensrate sinkt von 60% bei Fällen ohne tastbare Lymphknoten auf 50% mit gut verschieblichen Knoten und auf 20% mit fixierten axillären Lymphknoten (Cutler (38), 1967).

4.2 Nicht definierte prognostische Faktoren

Die Faktoren, die bisher in der Stadieneinteilung nicht berücksichtigt wurden, sind in Tabelle 7 aufgeführt.

4.2.1. Lokalisation des Primärtumors

Die häufigste Lokalisation des Primärtumors ist der äußere obere Quadrant.

Bei medial-zentraler Lokalisation eines Mammakarzinoms entwickeln sich nach Fisher (46) nicht mit höherer Wahrscheinlichkeit Fernmetastasen, obwohl häufiger ein Befall der Mammaria interna-Lymphknoten gefunden wird. Dies geht aus einer 1665 Patienten umfassenden Studie des "National Surgical Adjuvant Breast Project" (NSABP) hervor (Fisher (46), 1981). Es wird jedoch auf den Zusammenhang zwischen retromamillärem Tumorsitz und erhöhter Lokalrezidivrate hingewiesen (47).

In der "Manchester Regional Breast Study" (Palmer, 1982) wird die klinische Bedeutung der Tumorlokalisation dagegen bestritten (112).

TABELLE 7 : Faktoren mit umstrittenem prognostischem Wert
(modifiziert nach Henderson (47;74), 1980).

- Alter der Patientin
- Diagnoseverzögerung
- frühere Brustkrebsanamnese
- Menstruationsstatus
- Schwangerschaft

- Lokalisation des Primärtumors
- Befall der Mamille
- histologisches Grading (Malignitätsgrad) *
- Kernpleomorphismus *
- Blutgefäß- und Lymphgefäßeinbruch des Tumors
- Tumornekrose
- Invasionsmuster des Tumors
- Lymphozyteninfiltration des Tumors

- Größe der axillären Lymphknotenmetastasen
- Lokalisation der axillären Lymphknotenmetastasen
(Lymphknotenstation)
- Befall der Mammaria interna-Lymphknoten
- Sinushistiozytose der Lymphknoten
- extranodales Tumorwachstum in axillären Metastasen

- Multizentrität und bilateraler Tumor
- Immunfaktoren
- Hormonempfindlichkeit des Tumors
- Tumorsensibilität

Anm.: Die beiden mit * gekennzeichneten Punkte sind im Malignitätsgrad G_1 - G_3 enthalten, der 1978 in das TNM-System eingeführt wurde, und gehören strenggenommen in Tab. 5 (siehe Kap. 3.2.).

4.2.2. Histologie

" Der Begriff 'Mammakarzinom' ist der Oberbegriff für eine biologisch heterogene Gruppe von Karzinomen der Brust. (...) Das Mammakarzinom als einheitliche Erkrankung anzusehen, ist unangemessen. " (Fisher (47), 1980).

Nach der 2. Ausgabe der "WHO Histological Typing of Breast Tumors" umfassen die epithelialen malignen invasiven Mammatumoren folgende histologischen Typen (Tab. 8).

TABELLE 8 : Invasive maligne epitheliale Tumoren der Brust.
Auszug aus "WHO Histological Typing of Breast Tumors"
1982 (159); Häufigkeitsangaben nach Harrison's (71).

- Invasive Tumoren	Häufigkeit
a) Milchgangskarzinom (entspricht dem Carcinoma solidum simplex)	70-75 %
b) Milchgangskarzinom mit vorwiegend intraduktaler Komponente	
c) lobuläres Karzinom	5 %
d) muzinöses Karzinom	3-5 %
e) medulläres Karzinom	5-7 %
f) papilläres Karzinom	1 %
g) tubuläres Karzinom	
h) adenoid-zystisches Karzinom	
i) sekretorisches (juveniles) K.	
j) apokrines Karzinom	
k) Karzinom mit Metaplasien	
1. Plattenepithel-Typ	
2. Spindelzell-Typ	
3. Knorpel-, Knochen-Typ	
4. gemischter Typ	
l) andere	
- Morbus Paget der Mamille	

Gallager (57) weist darauf hin, daß bestimmte histologische Differenzierungsmuster die Überlebensrate beeinflussen können. Die Prognose des muzinösen, medullären und adenoid-zystischen Karzinoms ist bedeutend günstiger als der Durchschnitt. Dasselbe gilt für das seltene sekretorische Karzinom, das jedoch hauptsächlich bei Kindern gefunden wird. Das tubuläre Karzinom ist ein sehr hochdifferenzierter Tumor, bei dem Metastasierung und Dissemination nicht vorkommen (57). Die gut differenzierten Tumoren stellen aber nur 5 bis 10% des Krankenguts dar (siehe Tab. 8). Der häufigste histologische Typ ist das szirrhöse Karzinom, das im englischen Sprachraum auch als "NOS" ("not otherwise specified") bezeichnet wird. Es kann multizentrisch auftreten. Seine Prognose ist am ungünstigsten (Fisher). Dabei verhalten sich szirrhöse Karzinome mit überwiegend lobulären Anteilen gegenüber denen mit tubulären Anteilen weniger aggressiv (47). Egan (42) zeigte 1982, daß das Auftreten multipler histologischer Typen mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate zusammenhängt. Bei multiplen Differenzierungstypen und multizentrischer Tumorlokalisation beträgt die jährliche Sterblichkeitsrate 25%. Fehlen diese Kennzeichen, liegt die Sterblichkeit bei 2,5% pro Jahr.

4.2.3. Größe der Lymphknotenmetastasen

Die Größe der Metastasen in axillären Lymphknoten wird als wichtiges Prognosekriterium betrachtet (Gallager). Beträgt der weiteste Durchmesser der größten Tumorabsiedlung im Lymphknoten weniger als 2 mm, so ist die Überlebensrate signifikant besser (57).

4.2.4. Lokalisation der Lymphknotenmetastasen

Die Bedeutung der Lymphknotenstation, z.B. peripherer oder zentral-apikaler Lymphknoten, zu denen der tumorbefallene Lymphknoten gehört, ist umstritten. Die Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen erfolgt gewöhnlich so, daß untergeordnete Lymphstationen zuerst befallen werden. Es ist daher selten, daß Metastasen nur in apikalen Lymphknoten auftreten, während oberflächliche Lymphknoten tumorfrei sind. Andererseits erscheint ein einzelner positiver Lymphknoten im mittleren oder oberen Drittel der Axilla ungünstiger zu sein als ein positiver

Knoten im unteren Drittel (57).

H.P. Leis (90) hält den "Level" der befallenen Lymphknoten für so wichtig, daß er ihn in seine Bewertungskriterien für Therapieergebnisse aufnimmt (siehe Kap. 6).

4.2.5. Mammaria interna- (parasternale) Lymphknoten

Bei medialem und zentralem Tumorsitz werden häufiger Metastasen in den Mammaria interna-Lymphknoten gefunden (46). Urban (150) fand 1977 schlechtere Zehn-Jahres-Überlebensraten, wenn anläßlich einer erweiterten radikalen Mastektomie (Kap. 5.1.2.) diese Diagnose gestellt wurde: 60% der Patientinnen überlebten bei positiver Axilla, 56% bei positiven parasternalen Lymphknoten und nur 29%, wenn beide Regionen befallen waren. Die Patientenzahl betrug 455. Veronesi (155) kommt zu ähnlichen Ergebnissen.

Diese Befunde gelten als Begründung für die Bestrahlung der Mammaria interna-Lymphknoten.

Lacour (85) stellt in seiner 1580 Fälle umfassenden Studie die prognostische Bedeutung dieser Lymphknotengruppe jedoch in Frage.

Allenfalls T_1 - und T_2 -Tumoren medialer und zentraler Lage bei befallener Axilla profitieren durch eine erweiterte radikale Mastektomie. Bei tumorfreier Axilla dagegen scheint die Mammaria interna -Kette von untergeordneter Bedeutung zu sein.

4.2.6. Extranodales Tumorwachstum - axilläre Makro- und Mikrometastasen

Kapseldurchbruch und extranodales Tumorwachstum finden sich häufig, wenn mehr als vier axilläre Lymphknoten befallen sind. Mit einer schlechteren Prognose ist daher in diesen Fällen zu rechnen (51).

Nach Fisher (50) haben Patientinnen im Krankheitsstadium I und II mit axillären Mikrometastasen, die kleiner sind als 1,3 mm, die gleichen Überlebenschancen wie bei negativer Axilla. Rosen (125) stellt dagegen für das Stadium I eine Verschlechterung der Zehn-Jahres-Überlebensrate bei Mikrometastasen in den Lymphknoten fest.

4.3. Prognostische Kriterien mit besonderer Bedeutung für Karzinome des Stadiums I und II

Die Zehn-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen das Stadiums $T_1N_0M_0$ beträgt nur 65 bis 75% trotz vollständiger lokaler Kontrolle der Krankheit durch Mammaablatio und Entfernung axillärer Lymphknoten. 25 bis 35% der Frauen sterben an Fernmetastasen ohne jemals Lokalrezidive oder Lymphknotenmetastasen zu entwickeln (48). Andererseits ist bei einem Teil der Patientinnen trotz fortgeschrittener Erkrankung eine überraschend lange Überlebenszeit festzustellen (44;111).

4.3.1. "Aggressive" oder "limited disease"

Auf diesen Widerspruch im TNM-System hin wird gefordert, daß das biologische Wachstumsverhalten des Mammakarzinoms in operablen Stadien sehr unterschiedlich sein muß.

Man unterteilt drei Gruppen (73):

1. Tumoren aggressiven Charakters, begrenzten örtlichen Wachstums und früher Fernmetastasierung ("aggressive disease").
2. Tumoren mit langsamem, örtlich begrenztem Wachstum und später Metastasierung ("moderately aggressive disease")
3. Tumoren mit begrenztem örtlichem Wachstum und fehlender Metastasierung ("limited potential disease").

4.3.2. Malignitätsgrad G_1 - G_3

Dieses histopathologische Grading beruht auf den von Bloom und Richardson 1957 vorgeschlagenen histologischen und zytologischen Grundsätzen (21):

1. Adenoide (tubuläre) Differenzierung
2. Hyperchromasie und Mitosezahl
3. Kernpleomorphie

Der histologische Differenzierungstyp wird nicht berücksichtigt.

Das Grading dient u.a. der Beurteilung der Rezidivhäufigkeit. Die genauen Bewertungskriterien nach den Empfehlungen der WHO (140) sind in Tab. 9 zusammengefaßt.

TABELLE 9 : Histologisches Grading (WHO 1968)
nach Stegner, 1981 (140).

-Differenzierung	1 Punkt = adenoider Typ 2 Punkte = Mischtyp 3 Punkte = solider Typ
-Kernpleomorphie	1 Punkt = gering 2 Punkte = mittelgradig 3 Punkte = stark
-Mitosen	1 Punkt = 0-1 Mitose pro Feld 2 Punkte = 2 Mitosen pro Feld 3 Punkte = 2 Mitosen pro Feld

Nach einer prospektiven Studie der Danish Breast Cancer Group (6) beträgt die Rezidivrate von $T_{1,2} N_0 M_0$ - Tumoren im ersten Jahr nach partieller Mastektomie für den Malignitätsgrad G_1 4%, für G_2 9% und für G_3 14%. Die Fallzahl dieser Arbeit ist 1048. Diese Ergebnisse stimmen mit den Resultaten früherer Studien überein (Bunting (25), 1976).

Auch Sears (1982) weist in einer 275 Patientinnen umfassenden Studie über $pN_0 M_0$ -Tumoren mit einer mittleren Größe von 2,4 cm auf die Zusammenhänge zwischen Rezidivrate und Differenzierungsgrad hin(138). Stoll lehnt eine Einteilung nach dem Malignitätsgrad ab, da seiner Meinung nach immunologische Faktoren und die Abwehrkraft des Patienten in der Auseinandersetzung mit dem Tumor eine große Rolle spielen und das Tumorstadium beeinflussen (143).

4.3.3. Blutgefäß- und Lymphgefäßeinbruch

Die Invasion von Tumorzellen in Blut- und Lymphgefäße gilt vielfach als prognostisch ungünstiges Zeichen (Friedell (56), 1965). Auch Nealon (108) weist neben dem Malignitätsgrad auf die Bedeutung des Blut- und Lymphgefäßeinbruchs für $T_{1,2} N_0 M_0$ - Tumoren hin. Seiner Studie liegen 403 Fälle zugrunde, und seine Beobachtungszeiten betragen mindestens zehn Jahre.

Er schlägt ein Schema zur Bewertung der Zehn-Jahres-Überlebenschance vor, bei dem das TNM-System mit vier histologischen Kriterien kombiniert wird (Tab. 10).

TABELLE 10 : Schema zur Prognosestellung für Mammakarzinome des Stadiums $T_{1,2}N_0M_0$. nach Nealon, 1981 (108).

A. Prognosefaktoren		
1. geringe Differenzierung		
a) unterschiedliche Kerngröße, Chromatinverklumpung		
b) hohe Mitoserate		
c) unregelmäßige Kernmembran		
d) Invasionsmuster: Einzelzellen		
2. Lymphgefäßeinbruch		
3. Blutgefäßeinbruch (Tumorthromben in Gefäßwand, Gefäßlumen)		
4. Invasion in das umliegende Gewebe, makroskopisch und mikroskopisch sichtbar		
B. Risikobewertung einer schlechteren Prognose	TNM	+ Anzahl weiterer Prognosefaktoren (siehe A.)
geringes Risiko	$T_1N_0M_0$	0
mittleres Risiko	$T_1N_0M_0$	1
	$T_2N_0M_0$	0
	$T_2N_0M_0$	1
hohes Risiko	$T_1N_0M_0$	2
	$T_1N_0M_0$	3
	$T_1N_0M_0$	4
	$T_2N_0M_0$	2
	$T_2N_0M_0$	3
	$T_2N_0M_0$	4

Roses (129) stellt die Wertigkeit dieser vier histologischen Kriterien in Frage, da von seinen Patientinnen fast 90% ein bis zwei Kriterien aufweisen, die Rezidivraten aber nicht eindeutig mit den Risikogruppen korrelieren. Für ihn sind Rezidive im Stadium $T_1N_0M_0$ auf das Vorliegen der szirrhösen Differenzierung und der Tumorembolisierung von Lymphgefäßen zurückzuführen. 32% der Karzinomträgerinnen mit Lymphgefäßeinbruch und nur 10,3% der Frauen ohne diesen Faktor entwickeln Rezidive.

Es ist aber zu berücksichtigen, daß Roses nur 122 Patienten in dieser Arbeit untersucht hat - gegenüber 403 Fällen bei Nealon - und daß der Beobachtungszeitraum mit der "Verfolgung des Patientenschicksals (Fälle von 1969 bis 1975) bis zum Tode oder bis 1982" ungenau bezeichnet ist.

Sears stellt den Lymphgefäßeinbruch als verwertbares Kriterium in Frage. Dies schließt er aus seiner Untersuchung von 275 Patientinnen, die er acht Jahre lang beobachtet hat (138).

In den 1975 vom NSABP empfohlenen mikroskopischen Bewertungsfaktoren sind Blut- und Lymphgefäßinvasion enthalten, ebenso der von Roses (129) abgelehnte Einbruch in Nervenscheiden und die Tumornekrose (siehe Tab.11).

TABELLE 11 : Empfohlene histologische Kriterien mit prognostischem Aussagewert beim Mammakarzinom. NSABP, 1975 (50).

1. histologischer Typ
2. Malignitätsgrad
3. Lymphgefäßeinbruch
4. Blutgefäßeinbruch
5. Einbruch in Nervenscheiden
6. Intensität der Zellreaktion
7. Abgrenzung des Tumors
8. Nekrose

5. CHIRURGISCHE UND RADIOLOGISCHE BEHANDLUNG

Die chirurgischen Behandlungsmethoden beim Mammakarzinom sind im Hinblick auf ihre Indikationsstellung, die Heilungserfolge, ihre Nebenwirkungen und die Morbidität Gegenstand einer fortdauernden Kontroverse.

Dieses Kapitel beschränkt sich zunächst auf die exakte Beschreibung der Behandlungsmethoden (siehe Tab. 12).

Es existiert zum Teil eine größere Anzahl von Bezeichnungen für die gleiche Operationstechnik. Widersprüchlichkeiten in dieser Nomenklatur werden im Abschnitt "Kriterien zur Bewertung von Therapieerfolgen" in Kap. 6.1. behandelt.

5.1. Chirurgische Behandlung

5.1.1. Die radikale Mastektomie

Die radikale Mastektomie nach Halsted, Rotter und Meyer (1894) besteht in einer weiten Umschneidung der Brust, wobei ein strenger Sicherheitsabstand zwischen Hautinzision und Tumor von 4 bis 6 cm eingehalten wird. Die Schnittführung ist fast senkrecht. Sie folgt in ihrer Richtung einer gedachten Linie vom unteren Sternum zum Akromion und reicht bis in die Fossa infraclavicularis.

Nach großflächiger Mobilisierung des Unterhautfettgewebes auf der äußeren Thoraxfaszie entstehen fast fettfreie Hautlappen.

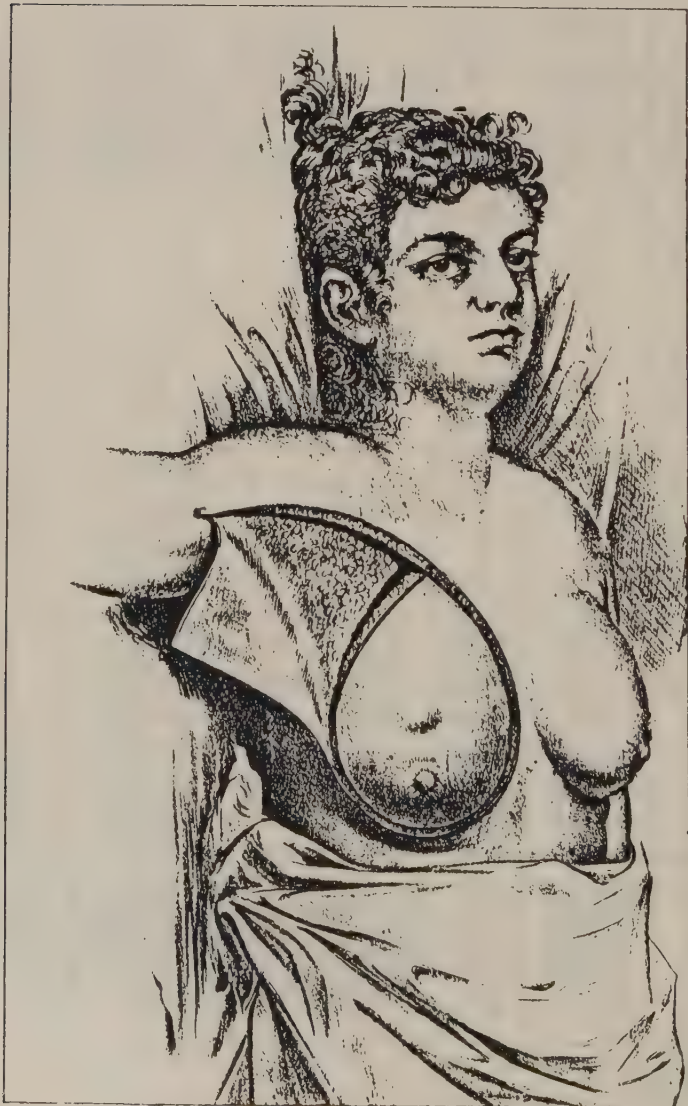
Die Brustdrüse wird mit den Musculi pectoralis maior und minor en bloc entfernt. Dabei erfolgt eine in-toto Extirpation des axillären Fett-, Binde- und Lymphgewebes. Diese sogenannte therapeutische radikale Axillarevision reicht von der Apex axillae bis zum Rand des Musculus latissimus dorsi. Nur die Nn. thoracicus longus und thoraco-dorsalis werden geschont (121).

Bei einem Drittel der Patientinnen ist der Wundverschluß nur mittels Spalthauttransplantaten möglich.

TABELLE 12: Chirurgie beim Mammakarzinom. Eine Zusammenstellung geordnet nach abnehmender Radikalität.

Entfernung von:					
Methoden	Schnittführung	Haut	Brustdrüsen- gewebe	Faszie des	Muskel
Erweiterte radikale Mastektomie (Urban)	senkrecht bis Axilla oder Fossa infra- klavikulär	weite Umschnei- dung der Brust	gesamte Mamma	M. pect. major und minor	M. pect. major und minor
Supraradikale Mastektomie					Entfernung des axillären Fett-, Binde- und Lymphgewebes zusätzlich infra-, supra- klavikuläre und para- sternale LK.
Radikale Mastektomie (Halsted, Rother)	senkrecht bis Axilla oder Fossa infra- klavikulär	weite Umschnei- dung der Brust; bei 30% Spalt- hauttransplantat	gesamte Mamma	M. pect. major und minor	Entfernung des axillären Fett-, Binde- und Lymphgewebes
Modifiziert radikale Mastektomie (Patey, Hendley)	quer	ellipsoider Haut- lappen mit Areola und Mamille	gesamte Mamma	M. pect. major und minor	LK-Entfernung bis zur V. axillaris (d.h. 10-20 LK)
Konservative mod. rad. Mastektomie (Auchincloss)					Entfernung von LK der 1. und 2. Etage
Abiatio mammae simplex = (einfache) Mastektomie = total mastectomy = simple/complete mastectomy	quer	ellipsoider Haut- lappen mit Areola und Mamille	gesamte Mamma	M. pect. major und minor	Einige tiefe axilläre LK können durch die Faszienentfernung ex- tirpiert werden; sonst Palpation u. diagnosti- sche LK-Extirpation
Mammektomie = Segmentresektion = partial mastectomy = segmental mastectomy = wedge resection/excision	radial, z.T. bis zur A. Axilla oder konzentrisch zur Areola	ellipsoides Haut- areol über dem Tumor, ohne Areola und Mamille	1/4 bis 1/3 des (den Tumor um- gebenden) Brustdrüsen- gewebes	Muskelfaszie unter dem Tumor	Palpation und diagnosti- sche Lymphknoten- entnahme, falls Axilla durch Schnitt erreich- bar, sonst extra Schnitt oder keine axilläre Dissektion
Tumorektomie = Tytektomie = local excision = Lumpektomie	radial oder konzentrisch zur Areola	mit oder ohne Hautentfernung	eine 1 bis 3 cm dicke Schicht un- verdächtigen Ge- webes um den Tumor	-	evtl. extra Schnitt für die axilläre Dissektion, dabei Palpation und dia- gnostische LK- Entnahme

ABBILDUNG 1 : Originalbild der Halsted'schen Operation.
Operationssitus. Halsted, 1907 (66).



5.1.2. Erweiterte radikale Mastektomie

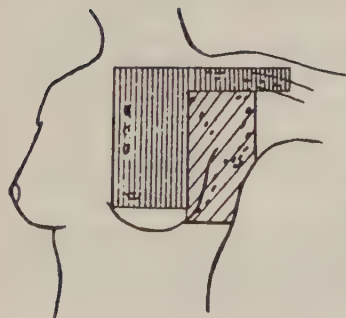
Bei dieser von J.A. Urban (149) begründeten Operationsmethode werden zusätzlich zur radikalen Mastektomie parasternale Lymphknoten entfernt. Rippenknorpel und Sternum werden zur Eröffnung der homolateralen Thoraxhälfte im Bereich des zweiten bis fünften Interkostalraums durchtrennt. Die darunterliegende Kette der parasternalen Lymphknoten wird mit der angrenzenden parietalen Pleura in toto entfernt.

Bei der erweiterten radikalen Mastektomie nach Dahl-Iversen (39) wird der Eingriff zusätzlich auf supra- und infraklavikuläre Lymphknoten ausgedehnt.

Als supraradikale Mastektomie bezeichnet man eine Operationmethode, die zu den oben genannten noch die mediastinalen Lymphknoten entfernt (Urban (149), 1963).

Die Lymphabflußgebiete, die im Vergleich zur radikalen Mastektomie (Halsted) bei der erweiterten Operationstechnik erfaßt werden, sind in Abb. 2 dargestellt.

ABBILDUNG 2 : Entfernung von Lymphknoten bei der radikalen und erweiterten radikalen Mastektomie.
Beller, Möhlen, 1978 (19).



Lymphabflußwege für das Mammakarzinom. Die im schrägschraffierten Gebiet liegenden Knoten werden bei der Halsted'schen Operation entfernt. Die im längsschraffierten bei der erweiterten radikalen Mastektomie.

5.1.3. Modifiziert radikale Mastektomie

Die modifiziert radikale Mastektomie nach Patey, Handley oder Auchinloss ist im Vergleich zur radikalen Brustdrüsenentfernung eine kompliziertere, zeitraubendere Operation (90).

Bei querer Schnittführung wird die Brust mit einem ellipsoiden Hautlappen en bloc mit der Faszie des Musculus pectoralis maior entfernt.

Nach der Patey'schen Methode (68) wird der Musculus pectoralis minor selbst auch entnommen, um einen besseren Zugang zum axillären Lymphknotengebiet zu erhalten. Dabei müssen die Nerven und Blutgefäße, die den sternalen Anteil des Musculus pectoralis maior versorgen, geschont werden, um eine Atrophie des Muskels und damit ein unschönes kosmetisches Ergebnis zu vermeiden. Besonderer Wert wird auf die Extirpation der zwischen den beiden Brustmuskeln befindlichen Nodi lymphatici interpectoriales (Rotter'sche Lymphknoten) gelegt. (121). Nach Auchinloss und Madden (97) wird der Musculus pectoralis minor nicht entfernt. Diese Methode bezeichnet man auch als konservative modifiziert radikale Mastektomie.

Die Axilladissektion reicht bei der modifiziert radikalen Mastektomie bis zur ersten oder zweiten Lymphknotenetage. Bei allen Methoden sollten 10 bis 20 Lymphknoten entnommen werden.

5.1.4. Einfache Mastektomie

Diese Methode wird auch als "Mastektomie", "Ablatio mammae simplex" und in der englischsprachigen Literatur als "total mastectomy", "simple mastectomy" oder "complete mastectomy" bezeichnet.

Die Entfernung der gesamten Brustdrüse erfolgt über eine horizontale Inzision (Schnittführung nach Stewart) mit dem ellipsoiden Lappen darüberliegender Haut, sowie der Faszie des Musculus pectoralis maior (90;121).

Die Axilla wird intraoperativ palpiert. Bei positivem Tastbefund kann eine diagnostische Lymphknotenentnahme durchgeführt werden. Die Axilla kann aber auch gänzlich unberührt gelassen werden.

Anhang: Erweiterte einfache Mastektomie

Diese auch "extended simple mastectomy" genannte Methode ist eine einfache Mastektomie mit Axilladisektion. Der Musculus pectoralis minor bleibt dabei erhalten. Die Lymphknotendisektion beginnt an seinem lateralen Rand und umfaßt nur die erste Lymphknotenetage (90).

Dieses Operationsverfahren kann daher nicht ohne weiteres mit der modifiziert radikalen Mastektomie gleichgesetzt werden.

5.1.5. Mammateilresektion

Sie wird auch als "Segmentresektion" und im englischen Sprachraum als "partial mastectomy", "segmental mastectomy" oder als "wedge excision" bezeichnet.

Der Tumor wird durch Resektion eines umgebenden Teiles "normalen" Brustdrüsengewebes, z.B. eines Segmentes oder keilförmigen Stückes, entfernt. Dabei handelt es sich um etwa 25 bis 30% des Brustgewebes. (35).

Ein elliptischer Hautlappen über dem Tumor wird ebenfalls extirpiert. Areola und Mamille dürfen darin aber nicht enthalten sein. Von der Muskelfaszie wird nur der unter dem Tumor befindliche Anteil entfernt (18).

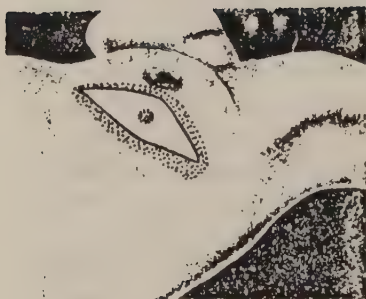
Ist die Axilla durch die Schnittführung erreichbar, wird sie intraoperativ ausgetastet und einige Lymphknoten zu diagnostischen Zwecken entnommen.

Abb. 3 zeigt die den verschiedenen Tumorlokalisationen entsprechenden Schnittführungen.

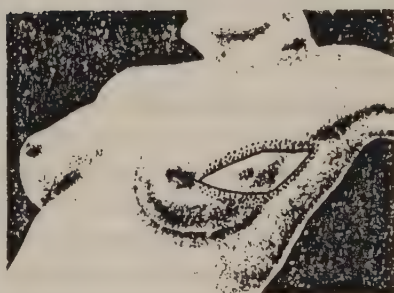
Anhang: Quadrantenresektion

Hier wird wie bei einer Mammateilresektion vorgegangen. Nur wird exakt der Quadrant, in dem sich der Tumor befindet, mit angrenzender Haut und Muskelfaszie entfernt (154).

ABBILDUNG 3 : Schnittführungen bei der Mammateilresektion.
nach Crile, 1973 (35).



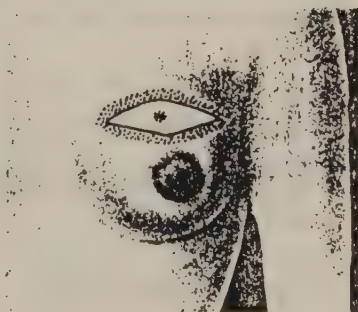
Tumor in einem äußeren
Quadranten. Zugang zur
Axilla ist möglich.



Tumor in einem unteren
Quadranten



Tumor in einem inneren
Quadranten



Tumor in einem oberen
Quadranten

5.1.6. Tumorektomie

"Tylektomie", "Lumpektomie" und "local excision" sind gleichbedeutend mit dem Begriff "Tumorektomie".

Während bei der Mammateilresektion ein großer Anteil verdächtigen Gewebes mit dem Tumor entfernt wird, entnimmt man bei der Tumorektomie nur den Tumor mit einem Sicherheitsabstand von möglichst 1 bis 3 cm unverdächtigen Mammagewebes (18).

Das NSABP empfiehlt, für die obligate diagnostische Axilladisektion in jedem Fall einen separaten Schnitt anzulegen, auch wenn die Inzision für die Tumorektomie im äußeren oberen Quadranten liegt. Denn eine zu lange Narbe könnte die Brust - insbesondere infolge der Nachbestrahlung - in Form und Lage verändern, so z.B. nach lateral ziehen.

ABBILDUNG 4 : Tumorektomie.
Bedwinek, 1981 (18).

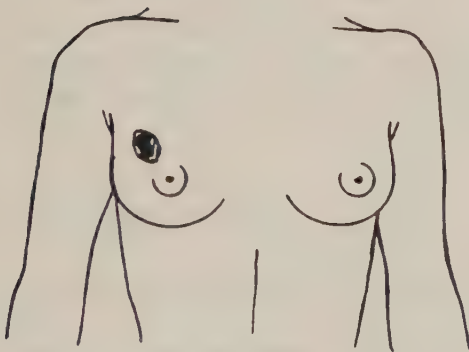
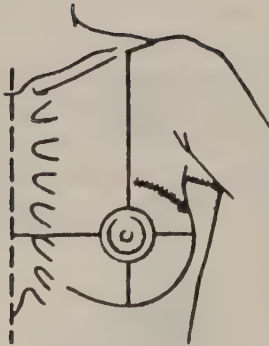
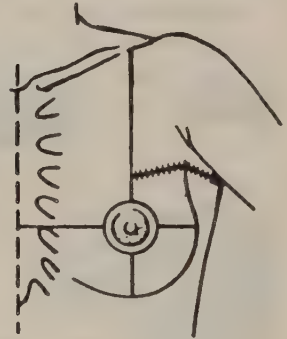


ABBILDUNG 4 : Schnittführungen für die Axilladisektion bei der Tumorektomie. Empfehlungen des NSABP. nach Bedwinek, 1981 (18).



Empfohlen:
separater Schnitt für
die Axilla



Nicht empfohlen:
gemeinsamer Schnitt für
Tumorektomie und Axilla

5.2. Strahlentherapie

Auch über die Bedeutung der Strahlentherapie des Mammakarzinoms - mit radikalen oder eingeschränkten Operationsverfahren - ist im Sinne einer Risiko- und Nutzenabwägung bisher kaum eine einheitliche Beurteilung erreicht worden. Diese Kontroversen sollen aber Gegenstand späterer Kapitel werden (siehe Kap. 7 und Kap. 8.2.2.).

Die Indikationsstellung zur Strahlentherapie muß vom Stadium der Erkrankung, insbesondere vom Befall axillärer Lymphknoten, und der Lokalisation des Tumors in der Brust abhängig gemacht werden.

Wöllgens und Barth (161) unterscheiden drei Möglichkeiten der radiologischen Behandlung des Mammakarzinoms:

1. die präoperative Bestrahlung
2. die postoperative Bestrahlung
3. die ausschließliche Strahlenbehandlung.

5.2.1. Die präoperative Bestrahlung

Diese Methode ist mit einer verzögerten Wundheilung belastet. Zusätzlich wird die intraoperative Beurteilung der Tumorgrenzen erschwert. Daher ist die präoperative Bestrahlung weitgehend verlassen worden. Eine Ausnahme bilden mit Muskulatur oder Brustwand fest verwachsene Tumoren, bei denen durch Zerstörung von Tumorgewebe eine bessere Operabilität für den Palliativeingriff erreicht werden soll (158;161).

5.2.2. Die postoperative Bestrahlung

Die postoperative Strahlentherapie wird heute oft routinemäßig durchgeführt.

Sie wird bei Tumoren der inneren Quadranten oder zentraler Lokalisation und histologisch nachgewiesenem axillärem Lymphknotenbefall empfohlen (130).

Im Klinikum Großhadern gelten folgende Empfehlungen zur Nachbestrahlung (Tab. 13):

TABELLE 13 : Chirurgie, Bestrahlung und Chemotherapie für Stadium I bis IV des Mammakarzinoms.
nach Günther: "Das Mammakarzinom- aktuelle Aspekte und Kontroversen", 1982 (60).

Stadium	Chirurgie	Bestrahlung	Chemotherapie
Stadium I Prä- menopause	Modifizierte radikale Mastektomie	-	-
Stadium II Prä- menopause ≤ 3 LK	"	-	adjuvante Chemotherapie
Stadium II Prä- menopause ≥ 3 LK	"	Nach- bestrahlung	Chemotherapie erst nach Auf- treten von Fernmetastasen
Stadium II Post- menopause	"	"	"
Stadium III	Mastektomie	"	"
Stadium IV	Partielle Mastektomie; Mastektomie; keine Op.	-	Chemotherapie Hormontherapie

Anm.: LK = Zahl der tumorbefallenen axillären Lymphknoten.

Als Bestrahlungsfelder kommen die regionären Lymphabflußgebiete und bei medialem oder zentralem Sitz des Primärtumors die parasternale Lymphknotenkette in Frage. Über die Einbeziehung der Brustwand herrscht noch Uneinigkeit (76;161).

Die Strahlenarten.

Es werden überwiegend hochenergetische Megavoltstrahlen verwendet, insbesondere Cobalt 60 (76;101). Das Dosismaximum ist hierbei in die Tiefe des Gewebes verlagert. Dadurch wird eine hohe Strahlendosis am Tumor erreicht, während durch Verminderung der Streustrahlung die Nachbargewebe geschont werden können. Eine Alternative dazu bieten die Elektronenstrahlen. Nach Dietz und Meiser sollen sie vor allem die Inzidenz des lokalen Frührezidivs reduzieren. Ihr Dosismaximum liegt im Bereich der Haut und fällt in tieferen Schichten rasch ab. Lunge und Pleura werden also von der Bestrahlung kaum betroffen (161).

Mit der in frühen Studien angewandten herkömmlichen Orthovolttherapie läßt sich im Mediastinum die erforderliche Tumordosis nicht ohne erhebliche Belastung der Lunge erreichen (81).

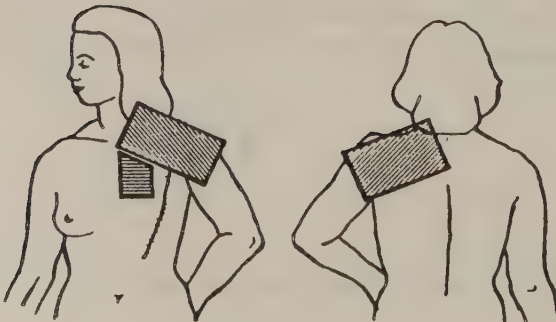
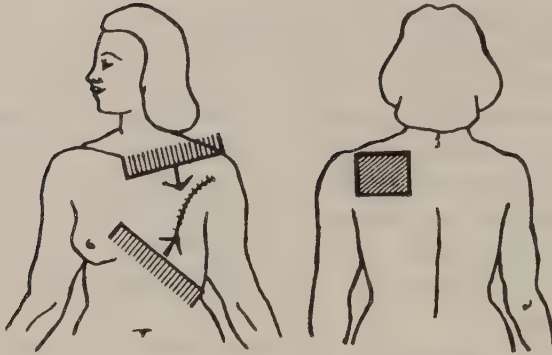
Die Gesamtdosis für den Tumor beträgt 4000 R bis 6000 R (40-60 Gy), die innerhalb von fünf bis sechs Wochen appliziert werden (17;20).

Die Felder.

Es kommen Vierfelder-Techniken (Abb. 6) und Dreifelder- Techniken zur Anwendung. Bei der Vierfeldertechnik werden zwei tangentielle Felder für die Thoraxwand einschließlich der parasternalen Lymphknoten durch ein supraklavikuläres Feld ergänzt.

Außerdem werden Zangenfelder und Rotationsbestrahlungen eingesetzt.

ABBILDUNG 6 : Vierfelder-Technik bei der postoperativen
Bestrahlung nach Mammaablatio.
nach Cole (32), 1964.



5.2.3. Die primäre Strahlentherapie

1936 führte Francois Baclesse (11) in der Fondation Curie (Paris) die radiologische Behandlung des Mammakarzinoms ohne vorherige Operation ein. Er konnte durch histologische Untersuchungen zeigen, daß eine Tumorvernichtung auch durch angemessene Bestrahlung erreicht werden kann.

Die Indikation zur primären Strahlentherapie wird heute bei inoperablem Primärtumor, Inoperabilität aus internistischen Gründen oder wegen Verweigerung der Operation durch die Patientin und beim inflammatorischen Mammakarzinom gestellt (161).

Nach Veraguth (158) ist für operable Fälle die Bestrahlung im Rahmen einer brusterhaltenden Therapie unter folgenden Bedingungen möglich:

1. umschriebener Primärtumor
2. kleine oder mittlere Brustgröße
3. keine tastbaren axillären Lymphknoten
4. nach Mammographie beider Brüste Ausschluß eines Zweittumors
5. Möglichkeit intensiver Verlaufskontrollen

Andere Autoren wenden das Verfahren nur auf T_1 - Tumoren (kleiner als 2 cm) an. In jedem Fall wird eine Entfernung des Primärtumors und eine der exakten Stadiendiagnose dienende Axillarevision empfohlen.

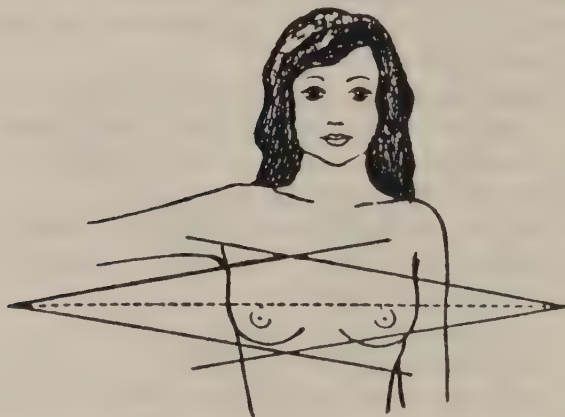
Als Strahlenart wird die Therapie mit Cobalt 60, Caesium 137 oder Elektronenstrahlen bevorzugt angewendet. Daneben steht die Implantation von Iridium 192 zur Verfügung.

Die Strahlendosis und die Radikalität der Operation sollten sich umgekehrt zueinander verhalten. Je begrenzter der chirurgische Eingriff, um so radikaler soll die Bestrahlung sein.

Die Brust wird über zwei tangentielle Felder mit Cobalt 60, Caesium 137 oder Elektronenstrahlen bestrahlt. Die Dosis beträgt 5000 R in fünf Wochen (153) bis etwa 7000 R (4).

Eine zusätzliche gezielte Tumorbestrahlung von 1500 R bis 2000 R, der sogenannte Tumor-Boost, kann von außen durch Therapie mit Supervolt-, Orthovolt- oder Elektronenstrahlen erfolgen. Vorteile hat dies für Tumoren im oberen inneren Quadranten. Außerdem kann die Behandlung ambulant durchgeführt werden. Da bei Elektronenstrahlen das Dosismaximum aber in der Haut liegt, ist bei Dosen über 1000 R bis 1500 R unter Umständen ein gutes kosmetisches Resultat

ABBILDUNG 7 : Tangentiale Felder bei der primären Strahlentherapie des Mammakarzinoms.
Bedwinek, 1981 (18).



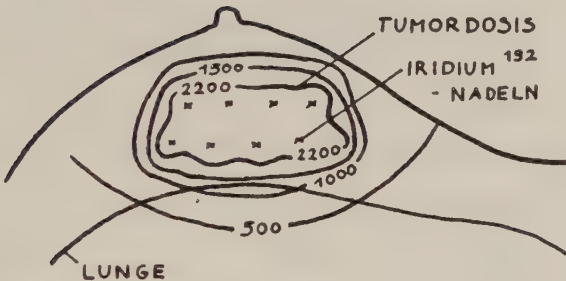
in Frage gestellt.

Wird statt dessen ein Iridium-Implantat für die Tumorboosterung verwendet, kann durch die günstigere Dosisverteilung die Strahlenbelastung der angrenzenden Gewebe wie Haut und Lunge auf ein Minimum herabgesetzt werden (siehe Abb. 8). Die Iridiumdrähte werden unter Allgemeinanästhesie implantiert und für drei bis vier Tage in der Brust belassen (92).

Zusätzliche Dosen von 3000 R bis 4000 R können so gegeben werden. Enthält die Sicherheitszone des exzidierten Tumors keine malignen Zellen, beträgt die Boost-Dosis gewöhnlich 1000 R, bei infiltriertem Exzisionsrand 1500 R bis 2000 R. (18)

Die Lymphabflußgebiete werden mit einer Dosis von 4500 R bis 5000 R bestrahlt. Die tägliche Fraktion sollte höchstens 200 R betragen (18). Die Ausdehnung des bestrahlten Lymphknotengebietes hängt vom Befund in der Axilla ab. Bei nicht operativ revidierter

ABBILDUNG 8 : Dosisverteilung in der Brust für ein Gewebsimplantat aus Iridium 192 bei primärerer Strahlentherapie. Leslie, 1982 (92).



Axilla müssen alle drei Lymphabflußgebiete, das heißt, die axillären, die supra- und infraklavikulären und die parasternalen Lymphknoten, bestrahlt werden (18). Dies entspricht der radikalen Strahlentherapie des Mammakarzinoms, die neben den tangentialen Feldern für die Brust aus einem direkten parasternalen und einem vorderen supraklavikulär-axillären Feld besteht (12).

Bedwinek (18) gibt für eine stadiengerechte Bestrahlung nach erfolgter Axillarevision die in Tab. 14 aufgeführten Empfehlungen.

Die Bestrahlung der intakten Brust beinhaltet durch Überschneidungen einzelner Felder und daraus entstehenden Überdosierungen ("hot spots") sowie durch Unterdosierungen ("cold spots") besondere technische Probleme. Nach Balawajder (12) werden diese ungleichen Dosisverteilungen durch die "Dreifelder-Technik", bei der Brust und Axilla durch ein superior-mediales, ein inferior-mediales und ein laterales Feld als Einheit bestrahlt werden, vermieden.

Durch individuelle Therapieplanung (Gipsabdruck), spezielle Lagerung und Einsatz von Keilfiltern wird versucht, den Tumor möglichst hochdosiert zu bestrahlen und die Auswirkungen der Bestrahlung auf gesundes Gewebe gering zu halten. Neue Möglichkeiten bietet die computertomographisch gesteuerte Therapieplanung (95).

TABELLE 14 : Die Bestrahlung von Lymphabflußgebieten in Abhängigkeit vom Befund der Axilla und der Tumorlokalisation. Bedwinek, 1982 (18).

Qua- drant hist. Axilla- befund	äußerer	innerer
negativ	Brust	Brust, Fossa supraklavicularis obere Axilla parasternale Lymphknoten
positiv	Brust Fossa supraklavicularis obere Axilla parasternale Lymphknotengebiete	
positiv (wenn Samp- ling nur im Level I der Axilla)	Brust Fossa supraklavikulars gesamte Axilla parasternale Lymphknotengebiete	

5.2.4. Komplikationen und Nebenwirkungen

Die Frühreaktionen der Haut auf eine hochdosierte Bestrahlung können mit starker Rötung und Überwärmung oder feuchter Desquamation sehr heftig sein, sind aber meistens nur vorübergehend.

Schwerere Komplikationen, die noch mehrere Jahre nach Abschluß der Behandlung auftreten können, sind die Strahlenpneumonitis, spontane Rippenfrakturen, Pleuraergüsse und die Lungenfibrose. Sie können auf einer falschen Fraktionierung der Dosis beruhen (120).

Ausgesprochene Spätfolgen der Strahlentherapie sind Induration der Brust, eventuell mit einer leichten Schrumpfung des Organs. Narbige Einziehungen findet man um so häufiger, je mehr Brustdrüsengewebe operativ entfernt wurde, insbesondere bei Quadranten- oder Drittelsektoren.

Eine Verdickung der Haut bleibt oft bestehen. Hyperpigmentierungen und Teleangiectasien können hinzutreten, besonders nach Elektronenbestrahlung.

Ein bleibendes Ödem der Brust mit Peau d'Orange ist ebenso wie ein Lymphödem des Armes selten (153). Dies gilt auch für Bewegungseinschränkungen im Schultergelenk oder Läsionen des Plexus brachialis, die jedoch noch sehr spät nach Therapieende auftreten können.

Insgesamt sind die kosmetischen Ergebnisse - speziell bei der Tumorektomie und Bestrahlung - in etwa 70% der Fälle zufriedenstellend (4) (vergleiche auch Kap. 7.4.4.).

Unklar bleibt die klinische Bedeutung einer Schwächung des Immunsystems durch die Bestrahlung. Gegner der Strahlentherapie beim Mammakarzinom, wie z.B. Stjernsward (142), machen sie für die etwas höhere Mortalitätsrate verantwortlich, die man bei modifiziert radikal mastektomierten und nachbestrahlten Patientinnen findet, wenn man sie mit ausschließlich operierten Fällen vergleicht.

Diese Überlegungen wurden stark angezweifelt. Jedoch ist eine Verminderung der T-Lymphozyten im Blut als Ausdruck geschwächter Abwehrkraft objektivierbar (153).

Ein weiteres Problem stellt eine mögliche Induktion von Karzinomen durch Strahlenexposition dar. Diese Gefahr sinkt zwar mit zunehmendem Alter, aber es sind bevorzugt jüngere Patientinnen, die eine Brusterhaltung wünschen. Dabei erscheint das Karzinomrisiko bei

niedrigeren therapeutischen Dosen höher zu sein. Gerade deshalb ist theoretisch die Möglichkeit einer Krebentstehung in der anderen Brust gegeben. Es gibt bisher keinen Beweis dafür. Die Dauer der vorliegenden Untersuchungen und die Zahl der Fälle erlauben aber noch keine endgültige Schlußfolgerung (92).

Zu dieser Problematik wird auch auf Kap. 8.2.2. verwiesen.

6. KRITERIEN ZUR BEWERTUNG VON THERAPIEERFOLGEN

Die Schwierigkeit, sich auf die beste Therapieform für das Mammakarzinom zu einigen, liegt nicht zuletzt in der Unmöglichkeit, viele klinische Studien kritisch auszuwerten. Die Gründe dafür reichen von einer oft ungenauen Beschreibung des chirurgischen Vorgehens bis zu fehlenden Angaben über adjuvante Therapieformen.

Rosen (127) stellt als Mindestmaß an Informationen für die kritische Beurteilung einer Therapiestudie fünf Punkte vor:

1. Größe des Primärtumors
2. Histologie des Primärtumors
3. Lage des Primärtumors
4. Vorhandensein oder Fehlen von Lymphknotenmetastasen
5. Zahl und Lage positiver Lymphknoten

Die Bewertungskriterien für Therapieerfolge nach H.P. Leis (90) sind in Tab. 15 dargestellt.

6.1. Die Behandlungsmethode

Die Therapieformen für das operable Mammakarzinom, d.h. die Stadien I und II, wurden in Kap. 4 beschrieben. Forderungen an die Durchführung und Dokumentation der Behandlungsmethoden und Widersprüchlichkeiten in deren Nomenklatur sollen im Folgenden behandelt werden.

6.1.1. Partielle Mastektomie

Der Begriff "lumpectomy" (d.h. Tumorektomie) wird häufig synonym zur "partiellen Mastektomie" (Crile (35), 1973) verwendet, obwohl bei der "partiellen Mastektomie" zum Teil nur der Tumor mit einem dünnen Rand umgebenden Gewebes entfernt wird.

TABELLE 15 : Bewertungskriterien für Therapiestudien beim Mammakarzinom. nach Leis (90), 1978.

- A. Definition der genauen Behandlungsmethode**
 - 1. chirurgische Methode
 - 2. adjuvante Therapie
- B. Anatomisch-pathologische Kriterien**
 - 1. Staging, wenn möglich histologisch, sonst klinisches Staging
 - 2. Lymphknotenstatus
 - a. Gesamtzahl der Patientinnen mit und ohne Lymphknotenmetastasen
 - b. Aufgliederung der Patientinnen entsprechend der Zahl der Lymphknotenmetastasen
 - c. Aufgliederung der Patientinnen entsprechend der Lokalisation der Lymphknotenmetastasen
 - d. Aufgliederung der Patientinnen entsprechend des Auftretens von mikroskopischen und makroskopischen Lymphknotenmetastasen
 - 3. gemessene Größe des Primärtumors
 - 4. Lokalisation des Primärtumors
- C. Wachstumspotential oder Virulenz des Tumors**
 - 1. Histologie des Tumors
 - 2. Malignitätsgrad (histologisches Grading)
 - 3. Einbruch in Lymphgefäße
 - 4. Einbruch in Blutgefäße
 - 5. Verdoppelungszeit des Tumors
 - 6. Wachstumsmuster des Tumors
 - 7. Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven
- D. Zellreaktion, Resistenz des Organismus**
 - 1. Lymphozyteninfiltrat, Leukozytenmigration
 - 2. perivenöses Infiltrat
 - 3. Sinushistiozytose der Lymphknoten
 - 4. Zellantwort auf autologes Brustkrebsgewebe
- E. Überlebensrate**
 - 1. absolute Überlebensrate
 - 2. Zehn-Jahres-Überlebensrate
- F. 3. Lokalrezidive (in %)**
 - 1. Lokalrezidive an der Brustwand
 - 2. Lokalrezidive in der Brust
 - 3. Lokalrezidive im Operationsgebiet
 - 4. Lokalrezidive in der Axilla
- G. Kosmetisches Resultat**
 - 1. Kosmetisches Erscheinungsbild
 - 2. Achselhöhle
 - 3. Möglichkeit der zufriedenstellenden Mammarekonstruktion
 - 4. Anteil der Patientinnen mit Hauttransplantaten
- H. Funktionelles Ergebnis**
 - 1. Arm- und Schulterfunktion
 - 2. Anteil von nachgewiesenem Lymphödem des Armes

6.1.2. Ablatio mammae simplex

Bei der "simple mastectomy" (d.h. Ablatio mammae simplex oder einfache Mastektomie) muß gewährleistet sein, daß die vorgeschriebene Menge an Brustdrüsengewebe entfernt wird und nicht weniger. Der Begriff "extended simple mastectomy" wird nach Leis von vielen Autoren mit der modifiziert radikalen Mastektomie gleichgesetzt. Hier wird jedoch im Gegensatz zur modifiziert radikalen Mastektomie nach Patey nur die erste Etage der axillären Lymphknoten entfernt und der Musculus pectoralis minor erhalten.

6.1.3. Lymphknoten

Die Zahl der entfernten Lymphknoten ist nach Leis (90) für die Bewertung des Therapieerfolges von großer Bedeutung. Sie sollte für die "extended simple mastectomy" mindestens 12 bis 20, für die modifiziert radikale Mastektomie oder radikale Mastektomie 20 bis 30 betragen. Häufig jedoch halten die Autoren sich nicht daran. Es sollte auch angegeben werden, wieviele positive Lymphknoten in den verschiedenen Lymphknotenetagen vorhanden sind. Außerdem sollte die Zahlenangabe der positiven Lymphknoten zur Gesamtzahl entnommener Lymphknoten ins Verhältnis gesetzt werden.

6.1.4. Adjuvante Therapie

Postoperative Strahlentherapie, die die Lokalrezidivrate des Mammakarzinoms senkt, und die Chemotherapie müssen in der Auswertung von Untersuchungen berücksichtigt werden.

6.2. Anatomisch-pathologische Kriterien

Der Prozentanteil der Fälle jeden Stadiums muß angegeben werden, wobei für die Stadieneinteilung die Klassifikation des American Joint Committee for Cancer Staging oder, wenn möglich, die pTNM - Klassifizierung empfohlen werden.

6.3. Überlebensrate

6.3.1. Fünf- oder Zehn-Jahres-Überlebensrate ?

Grundsätzlich sollten die Patienten solange nachuntersucht werden, bis Zehn-Jahres-Überlebensraten errechnet werden können. Nach Leis (90) verhalten sich die Fünf-Jahres-Überlebensraten bei Mammakarzinomen im Stadium I und II sehr ähnlich; erst in den Zehn-Jahres-Überlebensraten zeigen sich die Unterschiede in der Prognose zwischen den beiden Stadien.

Man findet gelegentlich auch Studien mit Zwei-Jahres-Überlebensraten. In diesem kurzen Zeitraum aber ist die Sterblichkeit der Patientinnen mit und ohne Therapie annähernd gleich.

6.3.2. Absolute und erwartete Überlebensraten

Die absoluten Überlebensraten sind den relativen (erwarteten) vorzuziehen, da letztere besonders bei älteren Patientinnen bessere Ergebnisse vortäuschen können. In einer Studie des National Cancer Institute war die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate bei einer Patientenzahl von 1600 63%, die absolute jedoch nur 29% (89). Durch Fälle, bei denen die Verfolgung des Patientenschicksals unmöglich ist oder die an anderen Erkrankungen sterben, kann die Statistik stark verändert werden.

6.3.3. Lebensqualität

Die Überlebensraten sollten nach der Lebensqualität beurteilt werden. Daher empfiehlt sich eine Unterscheidung zwischen Patienten ohne Krankheitssymptome und solchen, die mit Lokalrezidiven oder Fernmetastasen überleben.

6.4. Lokalrezidive

Als Lokalrezidive werden Rezidive im Bereich der Brustwand, des Operationsgebietes, der Axilla, der kontralateralen und, bei brusterhaltender Therapie, der homolateralen Brust bezeichnet. Ihre Häufigkeit beträgt 6 bis 17,5% (40;90).

Es gibt jedoch Autoren, die Rezidive in der Brust und Axilla als Neuerkrankungen betrachten.

Die Rezidivhäufigkeit soll für Stadium I und II getrennt angegeben werden, da die Frequenz im Stadium II größer ist (40).

Da die meisten Lokalrezidive bis zum dritten Jahr nach der Operation auftreten, ein geringer Teil aber auch erst nach dem fünften und nach dem zehnten Jahr, sollte ihre Berechnung im fünften und zehnten Jahr erfolgen.

6.5. Kosmetisches Ergebnis

Das kosmetische Ergebnis wird bei den brusterhaltenden Verfahren nach Lage und Sichtbarkeit der Narbe und nach Formveränderungen der Brust bewertet. Bei einer Strahlentherapie müssen Strahlungsschäden der Haut sowie die Möglichkeit strahleninduzierter Karzinome berücksichtigt werden.

Bei einer Mastektomie ist zu prüfen, ob das chirurgische Vorgehen die Möglichkeit einer späteren Brustrekonstruktion offen läßt. Bei Patientinnen mit Hauttransplantaten ist dies praktisch unmöglich.

6.6. Funktionelles Ergebnis

Das funktionelle Ergebnis umfaßt die Schulterfunktion und das Lymphödem des Armes. Das Lymphödem, das durch schmerzhafte Bewegungseinschränkung die Funktion des Armes erheblich beeinträchtigen kann, wird definiert als Zunahme des Umfanges am Unterarm um 3 cm oder mehr im Vergleich zur Gegenseite.

7. THERAPIEKONZEPTE IM VERGLEICH

7.1. Die radikale Mastektomie

Das Ziel der radikalen Mastektomie beim Mammakarzinom ist die radikale operative Entfernung des Tumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand im "Gesunden", und des zugehörigen Lymphabflußgebietes.

7.1.1. Historischer Überblick

Von diesen Grundsätzen gingen Halsted, Meyer und Rotter aus, die 1894 und 1896 unabhängig voneinander die klassische radikale Mastektomie entwickelten. Sie blieb 80 Jahre lang die unangefochtene Standardtherapie des Mammakarzinoms, da sie allen früheren Therapieformen überlegen war.

TABELLE 16 : Historische Entwicklung der Brustchirurgie.
aus: Beller, Möhlen, "Operative Behandlung
des Mammakarzinoms", 1978 (19).

1. Tumorextirpation mit axillärer Nodektomie	
C. Moore	
2. Ablatio mit axillärer Nodektomie	
M. Banks (London)	1848-69
V. Volkmann	
Ernst Küster	1868
Heidenhain (mit Halbresektion des	1889
Musc. pectoralis maior)	
3. Radikale Mastektomie	
W.S. Halsted (Baltimore)	1894
W. Meyer (New York)	1894
J. Rotter (Berlin)	1896

7.1.2. Studien

Wir verfügen über eine viel längere klinische Erfahrung mit dieser Behandlungsmethode als mit jeder anderen. Die Therapieerfolge der radikalen Mastektomie sind der Maßstab, an dem sich andere Behandlungsverfahren messen müssen (7).

Die retrospektive Studien von Haagensen (61) aus den Jahren 1835 bis bis 1973 werden heute als Basis für einen solchen Vergleich mit neuen, insbesondere mit weniger radikalen Therapieformen, angesehen. Die sehr guten Behandlungserfolge bei den 1000 Patientinnen von Haagensen, die ausnahmslos radikal mastektomiert wurden, wurden vielfach als Argument angeführt, die Halsted'sche Operation als einzige Standardmethode anzusehen.

TABELLE 17 : Behandlungserfolge bei radikaler Mastektomie.
Zehn-Jahres-Überlebensraten (in %).
Haagensen, 1974 (61)

Stadium A	70 %
Stadium B	43 %
Stadium C	30 %
Stadium D	17 %

Die Patientengruppe, die Haagensen als operabel betrachtete, war stark selektioniert. Er klassifiziert die Tumorstadien nach der von ihm entwickelten Columbia-Klassifikation (vgl. Kap. 3.1.1.). Zu berücksichtigen ist also, daß seine Auswahlkriterien zum Teil nur auf klinischer Befunderhebung beruhen. Erst ab 1952 wurden Lymphknotenbiopsien durchgeführt. (63).

Außerdem wurden Patientinnen, bei denen sich postoperativ mehr als drei bis vier axilläre Lymphknotenmetastasen fanden, nachträglich bestrahlt. Diese Fälle wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, obwohl Haagensen sie eigentlich als inoperabel betrachtete.

Ein weiterer Punkt wird an Haagenses Untersuchung kritisiert:

Um den Erfolg einer Therapieform zu beweisen, muß eine vergleichbar selektionierte Patientengruppe zur Verfügung stehen, die entweder nicht oder nach einer anderen Methode therapiert wurde.

Die dargestellte Studie ist jedoch nicht als Vergleich angelegt.

Eine solche Gegenüberstellung läßt sich beim Vergleich der radikalen-Mastektomie-Patientinnen von Halsted aus dem John Hopkins Hospital (Baltimore, 1889-1931) mit unbehandelten Fällen von Bloom aus dem Middlesex Hospital (1805-1933) konstruieren. Hierbei ergeben sich beinahe identische Überlebenszeiten mit einem Medianwert von 2,7 bis 3,0 Jahren, wobei weniger als 10% der Patientinnen an anderen Krankheiten verstarben (22;94). Dieser Vergleich ist doch nur bedingt verwertbar, da die Mammakarzinome von Halsteds Patientinnen meistens fortgeschrittene Tumoren waren, die mit den heutigen Methoden der Diagnostik zu den inoperablen Stadien gerechnet würden.

McKay und Sellars (99) berichteten 1965 über 145 Fälle von unbehandelten Mammakarzinomen, deren Fünf-Jahres-Überlebensrate, gerechnet vom Zeitpunkt der Diagnosestellung, sehr gut dokumentiert war. Für diejenigen Patientinnen, deren Krankheit bei Diagnosestellung noch lokalisiert war, beträgt die Überlebensrate 68%, ein Wert, der beim Vergleich mit behandelten Kollektiven überraschend günstig ausfällt.

Kosmetischer und funktioneller Aspekt.

Bei der Halsted'schen Operation tritt in 30% der Fälle ein Lymphödem des Armes auf, was bei ausgeprägten Formen nicht nur eine kosmetische sondern auch eine funktionelle Beeinträchtigung darstellt. Außerdem führt der Verlust des Musculus pectoralis maior durch die Veränderung der Schultersilhouette zu einer erheblichen Entstellung (19).

7.2. Die modifiziert radikale Mastektomie

" Quantität des Lebens ist nur die halbe Lösung. In meiner Vorstellung ist die Qualität ebenso wichtig, wenn nicht noch wichtiger als die Quantität des Überlebens. " (Handley (19)).

7.2.1. Patey und Handley

Die modifiziert radikale Mastektomie wurde von D.H. Patey und R.S. Handley 1948 erstmals beschrieben (115).

Auchinloss erweiterte die Technik 1963 dahingehend, daß der Musculus pectoralis minor belassen wurde und man dabei auf die Entnahme von apikalen axillären Lymphknoten verzichtete (konservative modifiziert radikale Mastektomie).

7.2.2. Der Trend zur konservativen Operation

Seit den 50er Jahren wird die Notwendigkeit der radikalen Brustdrüsenentfernung bei frühen Stadien des Mammakarzinoms bezweifelt. Seit Anfang der 70er Jahre ist eine Zunahme der modifiziert radikalen Mastektomie und eine Abnahme der radikalen Mastektomie in den Operationsstatistiken zu verzeichnen.

Eine 6132 Patientinnen umfassende Studie von S. Alpert (2) aus dem Raum Detroit zeigt diese Entwicklung. Noch eindeutiger geht der Trend aus einer Umfrage von Lazaro (88) unter insgesamt 295 Mitgliedern des des American College of Surgeons aus New Jersey hervor (siehe Tab. 18).

TABELLE 18 : Trend zur konservativeren Chirurgie beim Mammakarzinom.

Autor	Jahr	modifiziert radikale Mastektomie	radikale Mastektomie
Albert (2)	1973	34,6 %	28,1 %
	1976	38,2 %	12,4 %
Lazaro (88)	1971	15 %	83 %
	1977	60 %	37 %

7.2.3. Theoretische Grundlagen

Neue Vorstellungen über die Tumorbilogie des Mammakarzinoms liefern die Grundlage für den Trend zur konservativeren Chirurgie. Für das Versagen der Therapie beim operablen Krankheitsstadium wird heute weniger die ungenügende Radikalität des Eingriffs, sondern vielmehr die sehr frühe Ausbreitung des Tumors durch hämatogene Mikrometastasen in der okkulten klinischen Phase der Erkrankung angenommen (75).

Auch ließ sich die Sterblichkeit am Brustkrebs in den letzten Jahrzehnten - abgesehen von einer insgesamt besseren Prognose durch Erkennung in früheren Stadien - selbst durch supraradikale Operationen nicht entscheidend senken (85).

Dies war ein weiterer Anlaß zur Suche nach neuen Therapiekonzepten. Es wurde nachgewiesen, daß sich die Prognose des Mammakarzinoms mit der Zahl der metastatisch veränderten Lymphknoten unabhängig von der Radikalität der Mastektomie verschlechtert (1).

7.2.4. Vergleichende Untersuchungen

Vergleicht man eine Zehn-Jahres-Studie von Handley (1976) über Therapieerfolge bei der modifiziert radikalen Mastektomie mit einer Untersuchung von Anglem und Leber (1973) über die Halsted'sche Methode, erhält man dabei bessere Zehn-Jahres-Überlebensraten für die radikale Mastektomie (7).

Stellt man den Ergebnissen von Handley die von Haagensen (1974) gegenüber (61;74), so ergibt sich ebenfalls eine höhere Überlebensrate für Haagensen's radikal mastektomierte Patientinnen des Stadiums A und B (siehe Tab. 19).

Diesen beiden Vergleichen ist aber folgendes entgegenzuhalten:

Teilt man das Krankengut von Haagensen und Handley nicht nach der Columbia-Klassifizierung, sondern nach dem Lymphknotenstatus ein, wobei man zwischen positiven (N_+) und negativen (N_-) axillären Lymphknoten unterscheidet, ist der Vorteil der radikalen gegenüber der modifiziert radikalen Mastektomie nicht mehr nachweisbar (74).

TABELLE 19 : Stadiengerechter Vergleich der Zehn-Jahres-Überlebensraten (in %) für radikale und modifiziert radikale Mastektomie (74).

Autoren	radikale Mastektomie		modifiziert radikale Mastektomie	
	Stadium	Stadium	Stadium	Stadium
Anglem/Leber Handley (7)	I und II 55,0		I und II 52,9	
	A	B	A	B
Haagensen Handley (61)	70	40	61	25
Butcher Handley (61)	56	30	61	25
	N ₋	N ₊	N ₋	N ₊
Haagensen Handley (61)	75	38	75	35

Daneben enthalten diese nachträglich miteinander verglichenen Studien keine randomisierten Patientengruppen, was ihre Vergleichbarkeit einschränkt.

Diese Forderung erfüllt eine große prospektive randomisierte Studie des NSABP (45) von 1980, die die Gegenüberstellung von radikaler Mastektomie und einfacher Ablatio (zum Teil mit Axilladissektion) bzw. einfacher Ablatio und Strahlentherapie zum Inhalt hat; die Zahl der Patienten aus den Jahren 1971 bis 1974 beträgt 1765 und die Beobachtungszeit 5 bis 8 Jahre.

Bei den Patienten mit negativen axillären Lymphknoten ergibt sich eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 85% für die radikale und von 83% für die einfache Mastektomie. Bei befallenen Lymphknoten lauten die Zahlen entsprechend 62% und 58%. In letzterem Fall wurde die einfache Ablatio mit einer Nachbestrahlung kombiniert.

Alle Fälle gehören den Stadien I und II an.

Diese Ergebnisse werden unterstützt von einer retrospektiven Untersuchung von W.L. Donegan (1970), bei der supraradikale, radikale und modifiziert radikale Operationsmethode verglichen werden. Die 1298 Patienten umfassende Studie zeigt dabei keinerlei signifikanten Unterschied in der Überlebensrate. (41).

Auch die retrospektive Untersuchung von Baker (1979) und die prospektiv randomisierte Studie von Turner (1981) ergeben keinen signifikanten Unterschied im Fünf-Jahres-Überleben der Patientinnen im Krankheitsstadium I und II (13;147).

Während Haagensen (64) in seiner "Cooperative International Study" von einer erhöhten Lokalrezidivrate bei der Handley'schen Methode berichtet, findet Baker (13) keinen solchen Unterschied.

Fisher (45) beschreibt eine geringfügig höhere Inzidenz von Lokalrezidiven nach einfacher Mastektomie und Axilladisektion bei klinisch negativem Lymphknotenstatus (N₋). Nach fünf Jahren ist jedoch die Häufigkeit der Fernmetastasen gleich.

7.2.5. Die modifiziert radikale Mastektomie als Standardtherapie

Auf die oben zitierte Arbeit von Fisher (45) berief man sich 1979 auf der "Consensus Development Conference on the Treatment of Primary Breast Cancer" (105). Dort wurde entschieden, daß die modifiziert radikale Mastektomie - hier als "total mastectomy with axillary dissection" bezeichnet - für Patientinnen des Stadiums I und II eine "zufriedenstellende Alternative zur Halsted'schen Methode" darstellt.

Selbst J.A. Urban, ein Vertreter supraradikaler Operationsverfahren, befürwortet die modifizierte Methode für das Stadium I und II. Für sehr große Tumoren des Stadiums II, insbesondere für Tumoren nahe der Pectoralis-maior-Faszie sieht er aber die Indikation zur radikalen Mastektomie gegeben (152).

7.3. Die einfache Mastektomie

Zu den konservativen Operationsmethoden zählt die einfache Mastektomie, d.h. die Ablatio mammae mit oder ohne Dissektion der Axilla.

Bei der McWhirter-Methode (100) ist die einfache Brustentfernung mit postoperativer radikaler Strahlentherapie kombiniert.

7.3.1. Rückblick

Schon 1951 stellten Park und Lees (114) die Notwendigkeit der radikalen Mastektomie für kleine Mammakarzinome in Frage und forderten ein "minimales chirurgisches Vorgehen" in diesen Fällen.

1952 setzte ich Sir Geoffry Keynes (141) für die einfache Mastektomie mit Nachbestrahlung ein.

7.3.2. George Crile, Jr, Cleveland

1957 begann George Crile, Jr (36) mit einer klinischen Studie, in der die modifiziert radikale Mastektomie (148 Fälle) mit der einfachen Ablatio (204 Fälle) für des Krankheitsstadium I und II verglichen werden sollte. Patientinnen mit ausgehenden axillären Lymphknotenmetastasen und 13% der Frauen in Stadium I mit sehr großen Tumoren wurden zusätzlich bestrahlt.

Crile erzielte eine Überlebensrate von 71% nach fünf und von 45% nach zehn Jahren. Bei Patienten des National Cancer Registry im gleichen Krankheitsstadium lauten die entsprechenden Zahlen 61% und 42,8%.

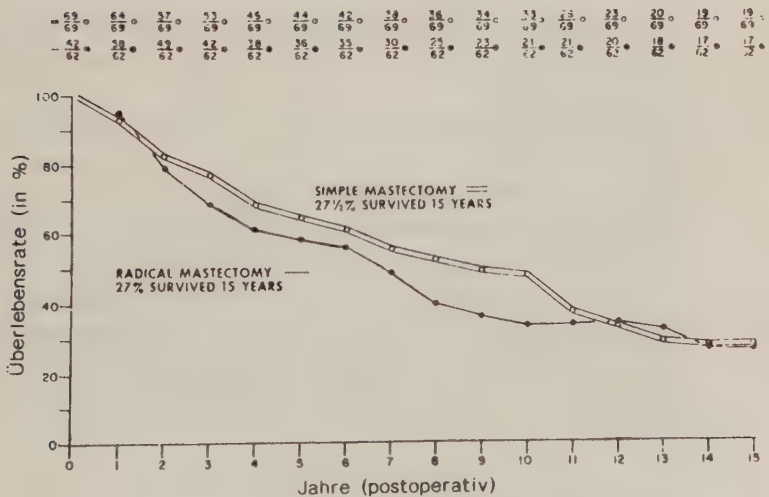
Er schließt aus diesen Ergebnissen, daß das Überleben beim Mammakarzinom weniger von der operativen Therapie als vom Stadium der Erkrankung abhängig ist.

Einen Unterschied in der Inzidenz lokaler Rezidive findet er nicht, und verzögerte axilläre Dissektion bei später positiv werdenden Lymphknoten verschlechtert die Prognose nicht.

Criles Untersuchung ist leider nicht randomisiert. Die Tumorgroße beträgt im Durchschnitt 3,1 cm für die modifiziert radikale und 2,1 cm für die einfache Mastektomie. Nach seiner eigenen Meinung sind seine Patientenzahlen zu klein.

Jedoch verfügt er über den Vorteil eines großen Beobachtungszeitraums. Bei einer Auswertung von Fällen längerer Anamnese, die zwischen 1955 und 1957 behandelt und nach dem gleichen Therapieschema eingeteilt wurden, zeigen sich eindrucksvolle Übereinstimmungen beider Behandlungsmethoden in der Fünfzehn-Jahres-Überlebensrate (siehe Abb. 9).

ABBILDUNG 9 : Vergleich der Überlebensraten bei einfacher und modifiziert radikaler Mastektomie im Stadium I und II. aus: Crile, "Results of conservative treatment of breast cancer at ten and 15 years", 1975 (36).



7.3.3. Erste randomisierte Studien

Erste randomisierte prospektive Studien zu dieser Fragestellung begannen in den 60er Jahren.

Dazu gehören:

- | | | |
|------------------------|----------------------|---------|
| - Brinkley / Haybittle | , Cambridge | (24) |
| - Kaae / Johansen | , Kopenhagen | (79;80) |
| - Hamilton / Langlands | , Southeast Scotland | (67;87) |
| - Forrest | , Cardiff | (53;54) |
| - Burn | , Hammersmith Trial | (26) |

Diese Autoren vergleichen den therapeutischen Effekt von radikaler Mastektomie mit und ohne Bestrahlung und einfacher Mastektomie mit Nachbestrahlung. Eine Übersicht gibt Tab. 20.

Ergebnisse

a) Überlebensrate

Mit einer Ausnahme ist bei keiner der Studien ein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten zwischen den beiden Therapieformen festzustellen.

Bei Johansen (80) gilt dies sogar für einen 20-jährigen Beobachtungszeitraum.

Hamilton (87) findet eine Übereinstimmung in der Mortalität nur bis zur Fünf-Jahres-Überlebensrate. Bei längerer Beobachtung zeigt sich eine bessere Überlebenszeit für die radikal mastektomierten Patienten des Stadiums I. Jedoch ist gerade beim Stadium I ein besonders hoher Anteil (16%) an Todesfällen, die nicht klar auf das Mammakarzinom zurückgeführt werden können, mit in die Auswertung einbezogen worden. Dies könnte die Ursache für die schlechteren Ergebnisse im Stadium I sein.

b) Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Operation und Strahlentherapie, z.B. Lymph-

TABELLE 20 : Einfache Mastektomie und radikale Mastektomie, mit und ohne Bestrahlung. Erste randomisierte Studien.

Autor	Fallzahl	Operation	Bestrahlung (in Gy)	Stadium (klinisch)	Überlebens- rate (in %) nach...Jahren	Lokalrezi- dive (in%) nach...Jahren	Fernmeta- stasen (in%) nach...Jahren	Diskussion Folgerungen	Kritische Betrachtung
Kaas/ Johansen 1982 (79;80)	271	supradikale Mastektomie (Dahl-Iversen)	-	I, II operable III	10J 20J 45 27			- Kein Unterschied in Überleben, Lokalrezi- diven, Fernmetastasen, Nebenwirkungen (z.B. Armödem) häufiger bei supradikaler Mastektomie.	- Nur 76% der Patienten wur- den genau nach Therapieplan behandelt. - positiv: Gleich- verteilung des Malignitätsgrads.
	288	einfache Mastektomie (Mc Whirter)	Brustwand und alle Lymph- gebiete: 40-45		41 22				
Brinkley Haybittle 1971 (24)	91	radikale Mastektomie	Op-Gebiet und alle Lymph- gebiete: 32,5	nur II	5J 49,2 5,6	5J 58,5 ± 5,6	5J	- Kein signifikanter Un- terschied im Überleben - Nebenwirkungen dop- pelt so hoch und - Heilungsverzögerung - bei radikaler Op. - Einfache Mastektomie ist bei Std. II vor- zuziehen.	
	113	einfache Mastektomie	Op-Gebiet und alle Lymph- gebiete: 32,5		46,4 5,3	44,3 ± 4,9			
Hamilton Langlands 1980 (67;87)	256	radikale Mastektomie Ovarektomie	-	I, II III bis T _{3a} N _{1b}	5J 10J 74 61	5J 14	5J 27	- Sign. bessere Ergebnisse in Std. I bei radikaler Op. - Std. II, III unbeeinflusst durch Therapie - Brustwandrezidive bei radikaler Op. besonders hoch in Std. III - Rezidive in Axilla bei eint. Mastektomie hoch.	- Interkurrente Mortalität wird nicht ausge- schlossen. - Behandlung der Rezidive ist unterschied- lich.
	242	einfache Mastektomie Ovarektomie	Brustwand und alle Lymph- gebiete: 42,5		72 51,5	23	21		

Fortsetzung Tabelle 20 : Einfache und radikale Mastektomie, mit und ohne Bestrahlung. Erste randomisierte Studien.

Autor	Fallzahl	Operation	Bestrahlung (in Gy)	Stadium (klinisch)	Überlebens- rate (in %) nach...Jahren	Lokalrezi- dive (in%) nach...Jahren	Fernmeta- stasen (in%) nach...Jahren	Diskussion Folgerungen	Kritische Betrachtung
Burn 1974 (26)	76	radikale Mastektomie Ovarektomie	alle Lymph- gebiete = "limited radiation"	$T_{1,2}N_{0,1}$ T_3	5J 8J 70 54	5J 13		- Kein signifikanter Unter- schied im Überleben - Lokalrezidiven und Nebenwirkungen - Lokalrezidivrate niedrig, ausge- nommen bei T_3N_1	- geringe Patientenzahl.
	76	einfache Mastektomie (Mc Whirter) Ovarektomie	alle Lymphgebiete und Brustwand = "radical radiation"	ohne Haut- infiltrat	85 47	14			
Forrest 1977 (54)	97	radikale Mastektomie; modifiziert radikale Mastektomie	Brustwand: 40 Axilla: 40 bei N_+ alle anderen Lymph- gebiete: 35	$T_{1,2}N_{0,1}$	50	N_- 7 N_+ 10		- kein signifikanter Unter- schied im Überleben. - Lokalrezidive bei N_- bei einf.Mastektomie erhöht, aber keine Auswirkung auf die Überlebensrate. - 10% der Pectoralis- lymphkn.-Biopsie falsch negativ. - Nachbestrahlung sollte radikal sein.	
	103	einfache Mastektomie und Pectoralis- Lymphknoten Biopsie	bei N_- ; Axilla: 40 = "limited radiation"		56	25 16			

Erklärungen: N_- = (histologisch) positive axilläre Lymphknoten
 N_+ = (histologisch) negative axilläre Lymphknoten.

ödem des Armes, eingeschränkte Schulterfunktion oder Hautveränderungen sind selten oder nur geringgradig ausgeprägt. Brinkley (24) findet bei seinen Patienten des Stadiums II häufiger eine verzögerte Wundheilung bei radikaler Operation und Bestrahlung.

Bei Kaae und Johansen (79;80) treten Armödeme bei supraradikaler Mastektomie häufiger auf als bei einfacher Ablatio, was auch der Erfahrung vieler anderer Autoren entspricht.

c) Rezidivate

Interessant ist, daß Brinkley beim Vergleich von radikalem und einfachem Vorgehen, jeweils mit Bestrahlung, für Stadium II keinen signifikanten Unterschied der Lokalrezidivrate feststellt. Auch Johansen findet eine übereinstimmende Inzidenz von Lokalrezidiven und Fernmetastasen für seine beiden Behandlungsgruppen.

In anderen Studien aber ist der Anteil der Patienten, die Rezidive, besonders in der Axilla, entwickeln, für die einfach mastektomiierte Gruppe erheblich höher.

Bei Hamilton (87) verhalten sich die Lokalrezidive für die einfache Ablatio wie 3:1 (23% und 14%), speziell die Rezidive in der Axilla wie 4:1 (12% und 3%). Seine Forderung lautet daher, den Zustand der axillären Lymphknoten bei der Erstbehandlung festzustellen:

" Simple and sample (d.h. axilläres Sampling) ".

Forrest (53) stellt eine erhöhte Lokalrezidivrate für die Fälle fest, bei denen die einfache Mastektomie mit einer "limited radiation therapy" im Falle positiver axillärer Lymphknoten kombiniert wurde. Um eine Axilladisektion wie bei der radikalen Mastektomie mit den damit verbundenen Nebenwirkungen zu vermeiden, wurden nur Biopsien aus den Lymphknoten entlang der Vena thoracica lateralis entnommen, um die Indikation zur postoperativen Strahlentherapie zu stellen (" Pectoral node biopsy"). Im Falle eines positiven Befundes wurde nur die Axilla bestrahlt, nicht die Brustwand. Die hohe Lokalrezidivrate bei den Patientinnen mit negativem Befund aus der Axilla ist vermutlich auf die Biopsiemethode selbst zurückzuführen, die nach Forrest in 10% falsch negativ ausfällt. Er fordert daher eine exaktere histologische Lymphknotendiagnose.

Weitere Forderungen sind unter anderem (52):

- Strahlentherapie soll nur bei erwiesenem Lymphknotenbefall angewendet werden, weil Übertherapie die Morbidität und nicht die Heilung erhöht.
- Operative und radiologische Verfahren sind für die Behandlung positiver Lymphknoten gleich wirksam.

Er kommt aber zu dem Schluß, daß bei positiven Lymphknoten die Bestrahlung radikal sein muß, d.h. auch die Brustwand bestrahlt werden muß. In der Fortsetzung der Studie, dem "Edinburgh Trial" (87), geht er radikaler vor. Neben der radikalen Strahlentherapie wird auch die adjuvante Chemotherapie in das Behandlungsschema einbezogen. Hohe Rezidivraten sind bei Burn (26) und Hamilton (87) auch darauf zurückzuführen, daß Tumoren des Stadiums III bzw. T₃ in den Statistiken enthalten sind. (siehe Tab. 20). So wurden Karzinome, die möglicherweise bereits bei der Ersttherapie im metastasierenden Stadium waren, hier zu den operablen oder "early cancers" gezählt.

d) Kritische Betrachtung

Neben den zum Teil hohen Rezidivraten wurden an diesen Arbeiten Ungenauigkeiten und Abweichungen vom Therapieprotokoll kritisiert. Auch sind die Bestrahlungsverfahren, z.B. in Dosis und Bestrahlungsfeld, und die Anwendung adjuvanter Chemotherapie und Ovariectomie nicht einheitlich (siehe Tab. 20).

Der Vorwurf, daß die Strahlentherapie selbst die Überlebenszeit evtl. durch Einflüsse auf immunologische Vorgänge beeinträchtigt (Sternsward, 1977) wurde allgemein nicht akzeptiert (74).

Ein entscheidender Mangel der genannten Studien ist aber die kleine Patientenzahl von 76 bis 288 (74). Erst bei einer Fallzahl von 600 für jeden Behandlungsvorschlag ist mit 90%iger Sicherheit bewiesen, daß eines der beiden Verfahren ein um 10% besseres Ergebnis bringt als das andere.

Die Beobachtungszeiträume betragen teilweise noch keine zehn Jahre. Daher verfügt man nur über absolute Überlebensraten von fünf Jahren, und die Zehn-Jahres-Werte müssen mit dem log-rank-Test errechnet werden. Eine Ausnahme bildet die Arbeit von Kaae/Johansen mit einem Follow-up von 20 Jahren (79;80).

Die Randomisierung erfolgt ziemlich einheitlich nach Alter der Patientin, Menstruationsstatus, zum Teil nach der Geburtenanamnese, sowie nach Tumorstadium und Tumorgroße. Über histologische Kriterien finden sich jedoch wenig Angaben. Nur bei Kaae/Johansen sind die Fälle exakt nach dem Malignitätsgrad randomisiert. Auch die Überlebensrate ist dabei so aufgeschlüsselt, daß sich die Sterblichkeit für Karzinome vom Malignitätsgrad I bis III getrennt ablesen läßt.

7.3.4. Große prospektive randomisierte Studien

Die Forderung nach ausreichender Patientenzahl erfüllen drei großangelegte multizentrische Studien, die sich mit der Gegenüberstellung von einfacher Mastektomie mit (d.h. "radical policy") und ohne (d.h. "watch policy") Strahlentherapie und mit dem Vergleich von einfacher und radikaler Ablatio beschäftigen (siehe Tab. 21).

Diese Arbeiten sollten Antworten geben auf die Frage nach:

- dem biologischen Verhalten des Tumors und seinem Ausbreitungsmechanismus:

Lassen sich neue Hypothesen zur Tumorbilogie (siehe Tab. 30) durch die Ergebnisse dieser Arbeiten nachweisen?

Könnte z.B. die Zerstörung gesunder Lymphknoten durch Chirurgie und Strahlentherapie der Tumoraussaat Vorschub leisten?

Oder deuten die befallenen axillären Lymphknoten bei der Mehrheit der Kranken auf die Unheilbarkeit des Leidens hin, gleichgültig wie radikal die Therapie ist? (Fisher (45), 1980, Cancer Research Campaign (33;98), 1976).

- dem positiven oder negativen Einfluß der Strahlentherapie auf das Überleben (142).

Ergebnisse

a) Überlebensrate

In allen drei Studien ergibt sich kein signifikanter Unterschied, vergleicht man die einzelnen Therapieformen untereinander. Fisher (45) erzielt dabei mit 83% bei der einfachen Mastektomie ohne Bestrahlung die besten Fünf-Jahres- Überlebensraten.

b) Lokalrezidive

Bei Fisher (45) ist die Inzidenz von Lokalrezidiven in der Gruppe der einfachen Mastektomie (SM) im Stadium N₊, d.h. mit negativer Axilla, etwas höher als in der Gruppe der radikalen Mastektomie (RM). Beim Vergleich von SM mit oder ohne postoperative Bestrahlung findet er

TABELLE 21 : Einfache Mastektomie mit oder ohne Bestrahlung – radikale Mastektomie. Große randomisierte Studien.

Autor	Fallzahl	Operation	Bestrahlung (in Gy)	Stadium (Klinisch)	Überlebens- rate (in %)	Lokalrezi- dive (LR) (in %)	Fernmeta- stasen (FM) (in %)	Follow- up (Jahre)	Diskussion Folgerungen	Kritische Betrachtung
Cancer Research Campaign 1980 (33:98)	1103	einfache Mastektomie	28,5 - 40,5 (Ortho- und Supervolt)	I und II	72,6 ± 1,4	10,9 ± 1,0	32,8 ± 1,4	5J	- Kein Unterschied in Überleben und Inzidenz von FM, - Bestrahlung reduziert LR, aber nicht FM	- Weiterbehand- lung nicht einferrlich - Todesfälle anderer Ursache nicht ausgeschlossen.
	1140	einfache Mastektomie	-	T _{1,2} N _{0,1}	69,6 ± 1,4	29,9 ± 1,4	35,0 ± 1,5	(3-8J)	- erhöht Überle- bensrate nicht.	
Manchester Regional Breast Study Lythgoe Palmer 1982 (96)	714	einfache Mastektomie	40	T _{1,2} N ₀ (I)	(5J) 74 62	19		5J	- Kein Unterschied im Überleben	- T ₂ -Fälle des Std. II sind nicht gleich verteilt:
	308	einfache Mastektomie* radikale Mastektomie*	40 -	T _{1,2} N ₁ (II)	69 55 55 31 57 35	38 38 45		10J (5-10J)	- Bestrahlung reduziert LR signifikant im Stadium I.	52% in RM- Gruppe, 57% in SM+R - Gruppe.
NSABP Fisher 1980 (45)	362	radikale Mastektomie	-	bis T _{3a}	85	6	22		- kein signifikanter Unterschied im Überleben	- Positiv ist, daß Angaben über Histologie und Histol. Grading gemacht werden
	352	einfache Mastektomie	supraklavikulär und Axilla: 45	N ₁	85	23	26	5J	- und in der Inzidenz von FM.	- Histol. Grading gemacht werden
	365	einfache Mast- ektomie und LK- Entfernung, wenn später positiv	-	N ₁	83	24	34	(5-8J)	- Bei N ₁ in der SM- Gruppe etwas (6%) mehr LR.	- und Fälle ent- sprechend ran- domisiert
	292	radikale Mastektomie	-	bis T _{3a} N ₁	62	43				randomisiert
	294	einfache Mastektomie	supraklavikulär und Axilla: 45 Brustwand : 10-20		58	44				

Erklärungen:

SM = einfache Mastektomie

RM = radikale Mastektomie

LK = Lymphknoten

* = in 81% d.F. Ovarrektomie

diese Diskrepanz nicht. Dagegen ist in der Manchester-Studie (96) dieser Unterschied signifikant. Durch die Strahlentherapie werden Lokalrezidive vermindert, besonders Rezidive in der Axilla, weniger die der Brustwand und Fossa supraclavicularis. Dies gilt insbesondere für Stadium I. Im Stadium II zeigt sich eine verminderte Lokalrezidivrate bei Nachbestrahlung; die Differenz ist aber nicht statistisch signifikant. Beim Cancer Research Campaign Trial (CRC) beträgt die Wahrscheinlichkeit für nicht nachbestrahlte Patientinnen, innerhalb von fünf Jahren an einem Lokalrezidiv der Axilla zu erkranken, das Dreifache gegenüber der Kontrollgruppe.

c) Prognose nach Lokalrezidiven und Fernmetastasen

Im CRC Trial wurden 50% der Lokalrezidive erfolgreich behandelt. Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, daß Lokalrezidive unweigerlich der Ausgangspunkt für die Entwicklung von Fernmetastasen sein müssen. Dies geht auch daraus hervor, daß die Bestrahlung weder die Fernmetastasen noch die Sterblichkeit vermindert, jedoch die Lokalrezidivrate verringern kann. Darin sind sich alle drei Studien einig. Fisher (45) beschreibt eine interessante Beziehung zwischen Lokal- und Fernrezidiven bei der Gruppe ohne klinischen Axillabefall. Bei den "RM"-Patienten werden 88% der Lokalrezidive von der Entwicklung von Fernmetastasen gefolgt, bei der "SM"-Gruppe sind es nur 58%. Dies könnte ein Hinweis auf die Rolle der regionären Lymphknoten als Schutzfaktor des Organismus gegen die Aussaat von Tumorzellen sein. Bei Fisher korreliert das Überleben der Patienten vielmehr mit dem Vorhandensein von Fernmetastasen als von Lokalrezidiven. Auch wird die Inzidenz der Fernmetastasen in keiner Untersuchung von einer der Therapiemöglichkeiten signifikant verändert.

d) Unbehandelte Lymphknoten

Bei 50% der radikal mastektomierten Patientinnen der NSABP-Studie von Fisher (45) fanden sich tumorbefallene axilläre Lymphknoten. Daher muß sich bei den in die "SM"-Gruppe randomisierten Fällen die gleiche Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen positiver Lymphknoten ergeben. Ein beträchtlicher Anteil von axillären Metastasen bleibt also unbehandelt, da man in der "SM"-Gruppe die Axilla unberührt

läßt. Dies beeinträchtigt jedoch nicht die Inzidenz von Fernmetastasen und das Überleben.

Daraus schließt Fisher, daß Variationen in der lokalen Tumorbehandlung den Therapieerfolg im Hinblick auf die Sterblichkeit nicht beeinflussen. Im CRC Trial werden ähnliche Überlegungen angestellt. Geht man davon aus, daß 25% der Patienten im Stadium I und 55% im Stadium II histologisch nachgewiesen befallene axilläre Lymphknoten haben, ist damit zu rechnen, daß 32% der "SM"-Gruppe eine nachträgliche Behandlung der Axilla benötigt. Bei den Patienten aus den Jahren 1970/1971 beträgt dieser Anteil bei einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren aber nur 14%. Dies ist der Teil der Patienten, die wegen eines Rezidivs nachbehandelt werden. Auch dies ist ein Hinweis dafür, daß regionale intakte Lymphknoten eine Barriere gegen maligne Zellen darstellen. Bei der geringen Beobachtungszeit der Studie stellt sich jedoch die Frage, wie lange dieser Mechanismus den Körper vor Tumorzellen schützen kann (98).

Der letztgenannten Zahl widerspricht die Manchester-Studie (96) mit einer Inzidenz von Lokalrezidiven bei Stadium I von 38%. Eine wichtige Erkenntnis ist dabei, daß die verspätete Behandlung dieser befallenen Lymphknoten die Überlebensrate nicht beeinflusst.

e) Strahlentherapie

CRC Trial (98) und Manchester-Studie (96) sind sich darüber einig, daß die Strahlentherapie keinen negativen Einfluß auf die Mortalität ausübt, wie dies vermutet wurde. Eine Beeinträchtigung immunologischer Vorgänge scheint also klinisch eine untergeordnete Rolle zu spielen.

f) Allgemeine prognostische Faktoren

Zwischen den Autoren des CRC Trials und der Manchester-Studie besteht weiterhin Einigkeit, daß Tumoren, deren größter Durchmesser kleiner als 2 cm ist, eine signifikant bessere Prognose bei subradikaler Therapie haben. Daß dies für Tumoren des Stadiums I allgemein gilt, ist keine neue Erkenntnis, unterstreicht aber die Forderung nach axillärem "Sampling", der diagnostischen Lymphknotenentnahme bei einfacher Mastektomie, da ein histologischer Lymphknotenstatus in jedem

Fall anzustreben ist. Baum (16) stellt auch 1980 bei einer Befragung der Mitglieder des CRC Trials fest, daß nur noch 9% der Teilnehmer auf das Staging anhand von Lymphknoten verzichten, 53% ein axilläres "Sampling" und 22% eine klassische Axilladisektion durchführen.

g) Chemotherapie

In der Manchester Regional Breast Study (96) wird darauf hingewiesen, daß eine Verbesserung der Überlebenszeit nur noch durch eine systemische Behandlung in Form der Chemotherapie erreicht werden könne. Die chirurgische Therapie soll bei möglichst geringer Destruktion eine lokale Kontrolle des Tumors bringen.

Auch der CRC Trial weist auf die Rolle der adjuvanten Chemotherapie in der Bekämpfung von Mikrometastasen hin und sieht in ihr die Behandlungsform der Zukunft.

h) Psychologische Faktoren

Die Therapie des Mammakarzinoms durch eine subradikale Operationsmethode soll nicht zuletzt die seelischen Folgen des Verlusts einer Brust für die Patientin mildern. Das Auftreten eines Lokalrezidivs als Anzeichen eines Therapieversagens ist aber eine große psychische Belastung und spielt eine bedeutende Rolle, wenn man die Rezidivhäufigkeit bedenkt (96).

Andererseits stellt auch die postoperative Strahlentherapie eine gewisse psychische Belastung dar. Nach den Daten von Lythgoe (96) könnte man in 62% der Fälle auf sie verzichten, weil dieser Prozentsatz der Patienten keine Lokalrezidive entwickelt.

Es ist sehr schwer, zwischen beiden Nachteilen abzuwägen.

Die gemeinsamen Aussagen und Folgerungen dieser drei Statistiken, CRC Trial, Manchester Regional Breast Study und NSABP, sollen hier **zusammengefaßt**: werden:

1. Die Variationen in der lokalen Tumorbehandlung beeinträchtigt das Überleben nicht.
2. Selbst unbehandelte axilläre Lymphknoten steigern die Häufigkeit von Fernmetastasen und die Mortalität nicht.

3. Die Strahlentherapie reduziert die Lokalrezidivrate, nicht jedoch beeinflußt sie die Sterblichkeit, weder positiv noch negativ.
4. Tumoren mit einem Durchmesser von kleiner 2 cm haben eine entscheidend bessere Prognose.
5. Die Überlebensrate läßt sich wahrscheinlich nur durch Anwendung adjuvanter Chemotherapie weiter steigern.

i) Kritische Betrachtung

Diese Untersuchungen müssen immer noch als vorläufig betrachtet werden, da noch nicht alle Patientinnen zehn Jahre lang beobachtet wurden.

Überlebens- und Lokalrezidivraten wurden daher mit dem log-rank-Test errechnet. Außerdem zeigen sich Änderungen und Fluktuationen in den Behandlungsprotokollen (vgl. Baum (16), Kap. 7.3.4.f). Die Methoden der Weiterbehandlung von Patientinnen mit Rezidiven und Fernmetastasen gehen nicht in die Statistik mit ein (98). Dies ist bei so großen Untersuchungen auch nicht möglich, könnte aber das Ergebnis beeinflussen.

7.4. Brusterhaltende Therapie

7.4.1. Einleitung

Die Erfahrungen mit der einfachen Mastektomie weisen darauf hin, daß - zumindest bis zum jetzigen Stande der Untersuchungen - eine eingeschränkt chirurgische Therapie des Mammakarzinoms der radikalen Brustentfernung in Hinblick auf die Lebenserwartung nicht unterlegen ist. Hierbei gewinnen neue Vorstellungen zur Biologie dieses Tumors an Bedeutung.

Gleichzeitig wurde gezeigt, daß - von wenigen Ausnahmen abgesehen - verbesserte Heilungschancen von supraradikalen Operationsmethoden nicht zu erwarten sind (Lacour (85), 1976).

Die einfache Mastektomie gehört zwar zu den konservativen Operationsmethoden, es stellt sich aber die Frage, ob sie nicht doch noch ein zu ausgedehnter Eingriff ist und daher nicht mehr zu den subradikalen Verfahren gezählt werden sollte (Beller (19), 1978).

Kombiniert man sie mit der Revision der Axilla, ist der Unterschied zur modifiziert radikalen Mastektomie nur noch gering.

Auch psychologische Faktoren spielen eine Rolle. Eine Patientin, die in der Früherkennung des Mammakarzinoms eine Chance zur Brust-erhaltung sieht, wird die Diagnosestellung nicht unnütz verzögern und so ihre Prognose verschlechtern.

Alle diese Überlegungen waren ein Anstoß, brusterhaltende Verfahren zu entwickeln und ihren therapeutischen Wert zu untersuchen.

7.4.2. Anfänge - Bestrahlung mit und ohne Tumorentfernung

1937 wandte Mustakillio (42) in Helsinki die mit Strahlentherapie kombinierte lokale Exzision des Mammakarzinoms erstmals an.

Zur gleichen Zeit wurde die strahlentherapeutische Behandlung operabler Stadien in der Foundation Curie in Paris von Baclesse (11) eingeführt.

Eine dort durchgeführte Studie von Calle (28) beschäftigt sich mit 514 Patientinnen, die seit 1960 mit dieser Methode behandelt wurden.

Die Untersuchungen von Amalric und Spitalier (4) begannen im gleichen Jahr und umfassen heute eine Patientenzahl von 1760 ; davon sind 320 Fälle mindestens zehn Jahre lang beobachtet worden.

TABELLE 22 : Bestrahlung mit und ohne Tumorektomie beim Stadium I, II und III des Mammakarzinoms. Ergebnisse.

Autor	Operation	Bestrahlung (in Gy)	Stadium	Fall- zahl	Follow- up (Jahre)	Überlebens- rate (in %) 5 J 10 J	Überlebens- rate (NED) 5 J 10 J	Lokal- rezidive (in%)	sekundäre Ablatio (in%)	Neben- wirkungen (in%)	Kosmetisches Ergebnis (in%)
Calle (Paris) 1978 (28)	-	Brust: 50-60 Tumor-Boost: 75-85 untere Axilla: 60-70 parasternal, supra-, infraklavikulär und obere Axilla: je 50	T > 3 cm bis N1b	394	5	68 43	38 17		59	minimal: 20 mäßig: 33 schwer: 1	gut: 38 mittel: 45 schlecht: 19
	Tumorektomie (2 cm Rand u. Haut über dem Tumor)	Brust: 50 Op-Gebiet: 65 sonst wie oben (Hochvolttherapie, in 6-7 Wochen)	T < 3 cm N0,1a	120	in 68%: 10	85 75	80 65	(5J) 13	12	minimal: 28 mäßig: 25 schwer: 0	sehr gut: 60 gut: 37,5 schlecht: 2
Amelric Spittler (Mar- seilles) 1983 (4)	-	Brust: 60 Tumor-Boost: 20 Axilla und supraklavikulär: 45-50	T _{1,2} N _{1b} T ₃ N _{0,1}	1760 x 57%	5 bei 320 Pat.: 10	74	59	41	(5J) (10J) 24 32		
	Tumorektomie oder Keilresektion	Brust: 60 Tumor-Boost: 15 Axilla und supra- klavikulär: 45-50 + Axilla: 20 bei N ₊ (Cs-Quelle, Elektronen in 5 Wochen)	T _{1,2} N _{0,1a}	1760 x 43%		91 49	79 27				

Erklärungen: NED = Überlebensrate ohne Rezidiv od. Metastase
J = Jahre

Einer Untersuchung, die sich mit der brusterhaltenden Therapie beschäftigt, liegt folgende **Fragestellung** zugrunde: (Calle (28), 1978).

1. Wird die gleiche Überlebensrate erreicht, wie bei radikaler Operationsmethode ?
2. Sind die körperlichen Folgen der Bestrahlung vertretbar ?
3. Wird ein akzeptables kosmetisches Ergebnis erzielt ?
4. Wird die Morbidität nach eventueller sekundärer chirurgischer Behandlung nicht zu stark erhöht ?

Nur wenn diese Fragen mit "Ja" beantwortet werden können, ist ein konservatives Vorgehen zu rechtfertigen.

Eine zusammenfassende **Beschreibung der Studien** geht aus Tab. 22 hervor.

Die Indikationsstellung umfaßt Stadium $T_{1-3}N_{0-1b}$ bei Calle (28) und $T_{0-3}N_{0-1}$ bei Spitalier (4). Zum Teil wird die Bestrahlung ohne vorherige Tumorektomie durchgeführt, wobei besonders größere Tumoren (T_{2-3} - Tumoren, die größer sind als 3 cm bzw. 5 cm, bei positiven axillären Lymphknoten) belassen werden.

Seit 1974 revidiert Calle die untere Axilla und entnimmt dabei im Durchschnitt elf Lymphknoten; apikale axilläre Lymphknoten entfernt er nur, wenn sie intraoperativ tastbar sind.

Ergebnisse

a) Überleben

Die Überlebensraten sind in beiden Untersuchungen mit den Ergebnissen der radikalen Standardbehandlung vergleichbar gut. Bei Amalric und Spitalier (4) betragen sie insgesamt 67% nach fünf und 60% nach zehn Jahren, und bei Calle (28) 72% und 50% (für Stadium I und II gemeinsam). Calle zieht zum Vergleich die Untersuchungen von Urban (151) von 1971 und Haagensen und Handley (63) von 1969 heran (vgl. Kap. 7.2.4.) Amalric mißt seine Ergebnisse an denen radikaler Mastektomien, wie sie am Marseilles Cancer Institute vor 1960 durchgeführt wurden.

Dieser Vergleich mit fremden Studien oder mit Fällen aus der gleichen Klinik sind eine wertvolle Orientierungshilfe zur Bewertung einer Therapieform.

Folgende Einschränkungen sind aber zu machen:

1. In den Überlebensraten der Vergleichsstudien sind oft alle operablen Stadien zusammen betrachtet. Die besseren Ergebnisse einer neuen Methode beruhen dann zum Teil darauf, daß sie nur auf prognostisch günstigere Stadien angewendet wurde.
2. Beim Vergleich einer neuen mit einer älteren Arbeit ist die ältere oft im Nachteil. Denn heute ist durch den Fortschritt in der Diagnostik eine viel sichere Beurteilung von Frühstadien des Tumors möglich, d.h. es verbergen sich im Verhältnis weniger fortgeschrittene Karzinome hinter einem "Frühstadium".

b) Lokale und lokoregionale Rezidive

Beide Autoren stellen eine niedrigere Lokalrezidivrate fest, wenn ihre Patienten vor der Bestrahlung tumorektomiert wurden. Bei Calle sind in der nur bestrahlten Behandlungsgruppe in 59% der Fälle sekundäre Operationen nötig, davon 55% Mastektomien und 4% brusterhaltende Eingriffe.

19% dieser chirurgischen Zweitbehandlungen sollen Lokalrezidive, 81% sollen Residuen des Primärtumors beseitigen.

Der Grund für die höhere Rezidivrate in der nur radiologisch behandelten Gruppe wird in der Strahlendosis gesucht. In früheren Jahren dieser seit 1960 laufenden Untersuchungen wurden zum Teil für heutige Erkenntnisse ungenügende Dosen verabreicht (vgl. auch Atkins (8), Kap. 7.4.5.).

Es ist hier nicht möglich, anhand der unterschiedlichen Lokalrezidivraten die Bedeutung der Tumorektomie bei der strahlentherapeutischen Behandlung des Mammakarzinoms zu ermessen, da die Patientengruppen selektioniert sind: Patienten mit günstigeren Stadien werden tumorektomiert; liegen Karzinome vor, die 3 cm überschreiten, wird nur bestrahlt.

c) Rezidiv und Prognose

Beide Autoren stimmen überein, daß das Auftreten von lokalen Rezidiven die Prognose letztlich nicht ändert.

d) Prognose im Stadium III

Die Lokalrezidivrate ist bei fortgeschrittenen Tumorstadien sehr hoch (85%), die Rezidive können aber chirurgisch gut beherrscht werden. (Amalric). Bei T_3 - Tumoren erreicht Amalric (4) durch alleinige Bestrahlung, daß rund 50% der Patientinnen nach zehn Jahren ohne Lokalrezidiv oder Fernmetastasen überleben.

e) Axilla

Lokale Rezidive treten hauptsächlich im Gebiet des Primärtumors auf; die Axilla ist selten betroffen.

f) Kosmetisches Resultat

Die kosmetischen Ergebnisse sind zu 80% gut bis sehr gut. Bei Calle (28) zeigen sich bessere Resultate in der Tumorektomie-Gruppe. Schwerwiegende Nebenwirkungen treten nur in 1 bis 2% auf.

g) Diskussion

Die Frage: "Bestrahlung oder Tumorektomie und Bestrahlung ?" ist bis heute zugunsten der Tumorektomie entschieden worden.

Amalric wendet zwar in seiner Arbeit bei größeren Karzinomen (T_3) aus kosmetischen Gründen die alleinige Strahlentherapie an, Nachteile ausschließlicher radiologischer Behandlung sind aber (Calle):

1. die Schwierigkeit, einerseits eine ausreichende Strahlendosis zu applizieren und andererseits das Gewebe so wenig wie möglich zu schädigen, so daß die Möglichkeit einer sekundären Operation beim Versagen der Strahlentherapie noch offen bleibt.
2. die schwierige Differentialdiagnose zwischen rezidivierendem oder persistierendem Tumor und strahlenbedingter Fibrose bei den Nachsorgeuntersuchungen.

Daneben führen Einziehungen und Einschmelzungen beim nur bestrahlten Tumor häufig zu ungenügenden kosmetischen Ergebnissen (Harder (69), 1983).

Bataini von der Foundation Curie in Paris (15) weist darauf hin, daß bei größeren Tumoren, die nicht chirurgisch entfernt werden, eine Beziehung zwischen Strahlendosis und Lokalrezidiv besteht. Die Zerstörung eines großen Tumors verlangt hohe Strahlendosen. So werden bei Bestrahlung des Tumorbettes mit hoher Dosis von z.B. 8000 R nur zwei Drittel der chirurgisch nicht vorbehandelten Patienten rezidivfrei bleiben. Diese Dosis verursacht aber in 10% der Fälle eine Strahlenfibrose der Mamma, was sowohl die genannten differentialdiagnostischen Schwierigkeiten bereitet, als auch den kosmetischen Behandlungserfolg gefährdet.

Bataini empfiehlt daher, die Tumorektomie anzuwenden, wann immer es möglich ist.

Auch das Konzept von Prosnitz (120) und Harris (70) faßt die Tumorektomie als festen Bestandteil der konservativen Behandlung des Mammakarzinoms auf (vgl. dazu auch Kap. 7.4.5.).

7.4.3. Tumorektomie und Bestrahlung - Zehn-Jahres-Studien

Bei den Arbeiten, die im Folgenden besprochen werden, ist die chirurgische Tumorentfernung fester Bestandteil der Therapie eines frühen Mammakarzinoms (Stadium I und II). Der zweite Behandlungsabschnitt besteht in der postoperativen Bestrahlung.

Die Gemeinsamkeit dieser Studien ist ein sehr langer Beobachtungszeitraum: das Patientenschicksal wurde mindestens zehn Jahre lang verfolgt.

Es handelt sich um retrospektive Untersuchungen. Zum Teil sind sie als Vergleich zwischen konservativer und radikaler Chirurgie angelegt.

Eine kurze **Beschreibung** der wichtigsten Daten beinhaltet Tab. 24 und Abb. 10.

Die Indikationsstellung umfaßt Stadium I und II. Bei Mustakillio (106) ist sie streng auf Stadium I beschränkt. Zum Teil gehen nur Karzinome mit klinisch unauffälliger Axilla in die Untersuchungen ein, so z.B. bei Peters (116) und Rissanen (122).

Eine diagnostische oder therapeutische Lymphonodektomie aus der Axilla erfolgt nicht.

Die chirurgische Behandlung besteht in der Tumorektomie. Als Ausnahme davon mastektomiert Mustakillio 3% (22/702) seiner Patientinnen mit der Begründung, ihre Mamma sei zu klein für eine brusterhaltende Therapie. Bei Peters werden Tumorektomie, Keilresektion und partielle Mastektomie gleichermaßen angewendet. In der Statistik werden sie unter dem Oberbegriff "excision and radiotherapy" gemeinsam ausgewertet.

Bestrahlt wird sehr unterschiedlich mit Telekobalteinheiten oder konventioneller Röntgentherapie (Rissanen), wobei auch die Dosis stark variiert (siehe Tab. 24).

Ergebnisse

a) Überleben

Fast alle Autoren kommen zu dem Schluß, daß die Zehn-Jahres-Überlebensrate ihrer Patientinnen mit denen radikaler Operationsmethoden vergleichbar gut sind. Dabei sind die Arbeiten von Wise (160), Peters

(116), Rissanen (122) und Sarrazin (134) retrospektive Vergleiche.

TABELLE 23 : Tumorektomie und Bestrahlung - radikale Mastektomie
(z.T. mit Bestrahlung). Retrospektive Vergleiche.

Autor	Therapie	Fall- zahl	Stadium	10-Jahres- Überleben
Wise 1971 (160)	Tumorektomie & Bestrahlung	96	I	62
			II	53
	rad. Mastektomie & zum Teil Bestrahlung	207	I	73
			II	55
Rissanen 1974 (122)	Tumorektomie & Bestrahlung	150	T ₁ N ₀	73
		189	T ₂ N ₀	49
	rad. Mastektomie & Bestrahlung	70	T ₁ N ₀	77
		457	T ₂ N ₀	64
Sarrazin 1975 (134)	Tumorektomie & Bestrahlung	44	T ₁ N _{0,1}	88
	rad. Mastektomie	44	T ₁ N _{0,1}	73
Peters 1977 (116)	Tumorektomie & Bestrahlung	203	T _{1,2} N ₀	60*
	rad. Mastektomie & Bestrahlung	609	T _{1,2} N ₀	55*

Anm.: Zehn-Jahres-Überlebensraten sind in % angegeben.

* = Überlebensrate ohne Rezidiv oder Fernmetastasen.

TABELLE 24: Tumorektomie (z.T. Mammeilektomie) und Bestrahlung, Ergebnisse von Studien mit zehn Jahren Beobachtungszeit, (Erklärungen: siehe Tab. 22 und Tab. 27.)

Autor	Fallzahl	Operation	Bestrahlung (in Gy)	Stadium	Überlebensrate (in %) 5 J 10 J	Lokalrezidive (in %)	Fernmetastasen (in %)	Sekundäre Adipose (in %)	Follow-up (Jahre)	Diskussion	Kritische Betrachtung
Mustakillo 1972 (106)	418	T oder PM	Brust, Axilla, Subclaviaregion: 21 (Röntgentherapie 180-250 kV)	I	79 (15J: 47) (20J: 38)	24		6	10 (20)	- kein signifikanter Unterschied im Überleben	- Röntgentherapie mit enstpr. Nebenwirkungen
Wise 1971 (160)	96	T	Brust, Axilla: 61 bei N.: auch parasternal, supraklavikulär	I II	95 71 62 53 NED	9	2	wurden durchgeführt	10	- kein Unterschied zu anderen Autoren	
Peters 1977 (116)	203	T, PM, Keilektomie	91% d. Patienten wurden bestrahlt	T ₁ N ₀ T ₂ N ₀ 6-7% Früh-Ca	74 60 NED	17	3,5 LR+ FM	7,8	2-30	- kein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate	- keine Differenzierung zwischen T und PM
Rissanen 1972 (122)	150 189	T	Brust 25-30 (Röntgentherapie) in 5 Wochen	T ₁ N ₀ T ₂ N ₀	73 49	?	14 41	?	10	- kein Unterschied im Überleben bei T ₁ aber bei T ₂	- keine Angaben über Lokalrezidive (=LR)
Papillon 1972 (113)	72	T	Brust: 48-60 Lymphgebiete: 30-45 (Röntgentherapie); ab 1957: Brust: 60 Lymphgebiete: 45 (Tele-Cobalt)	T ₁ (74%) T ₂ (26%)	70 66 67 59	18	18	15	10	- Methode bei strenger Indikationsstellung empfehlenswert	
Sarrazin 1975 (134)	44	T	Brust, parasternal, subclavi- kular: 45	T ₁ N ₀	88	2	4	2	nur 8 (I)	- keine endgültige Schlussfolgerung	
Clark 1982 (13)	680	T; PM; "excision" in 11%; Axilladissektion	Brust: 40 Tumor-Boost: 5 bei 29%; nur Brust bei 43% Tu-Boost (Cobalt; Orthovolt) bei 23%; keine Boosts	T ₁ (57%) T ₂ (14%) T _x (22%)	83 62 (15J: 59) (20J: 59)	20 (T ₁) 23 (T ₂) 23 (T _x)	11	13	4-20	- kein Unterschied im Überleben zu anderen Autoren	keine definierte Chirurgie und Bestrahlung; Tumorgroße bei T _x unbekannt

ABBILDUNG 10 : Tumorektomie (z.T. Mammateilektomie) und Bestrahlung. Ergebnisse nach zehn Jahren Beobachtungszeit.

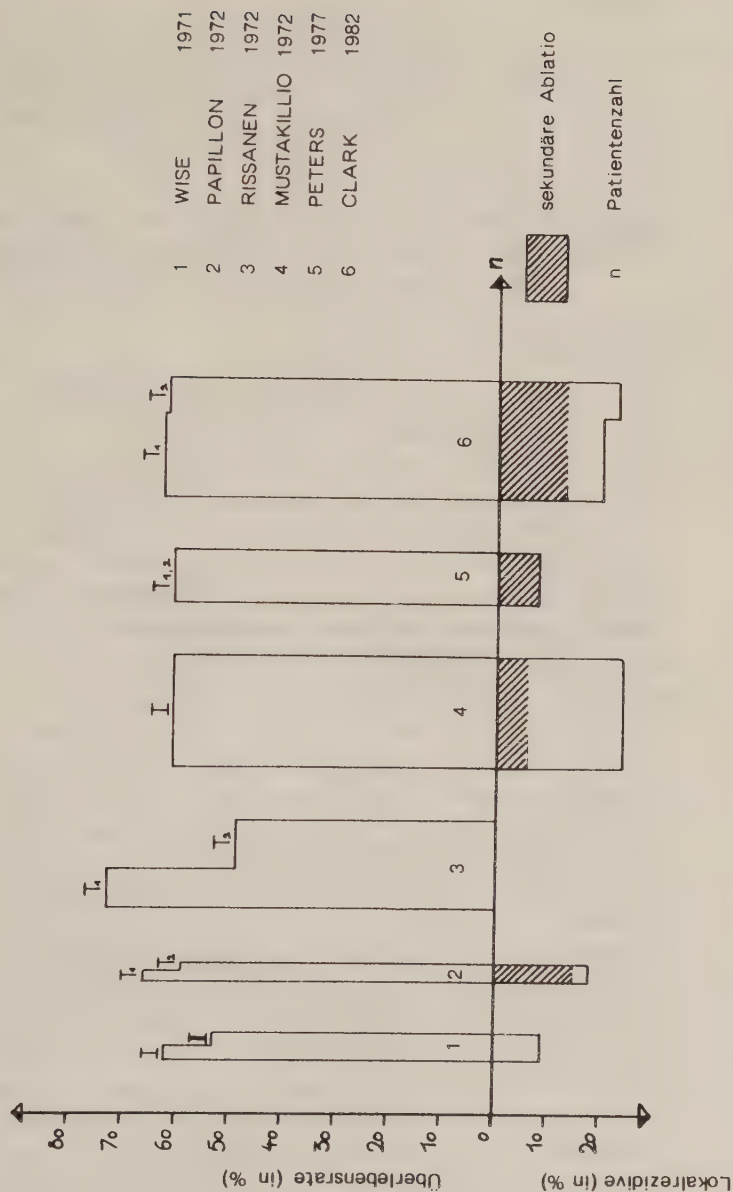
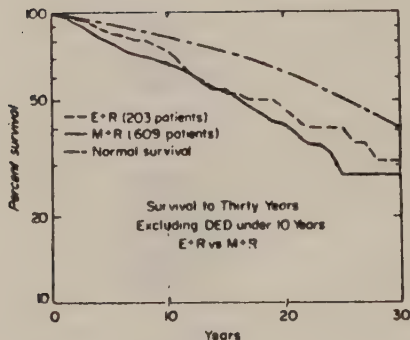
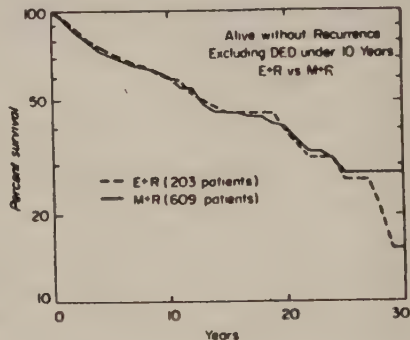


ABBILDUNG 11 : 10 - bis 30 - Jahres - Überlebensraten
bei Tumorektomie/Keilresektion mit Bestrahlung
und radikaler Mastektomie mit Bestrahlung.
aus: Peters, "Wedge resection with or without
radiation in early breast cancer", 1977 (116).



Überlebensrate



Überlebensrate ohne Lokalrezidive

E+R = Tumorektomie/Keilresektion und Bestrahlung
M+R = radikale Mastektomie und Bestrahlung.
DED = interkurrente Mortalität

T_1 und T_2 .

Daß T_1 - Tumoren eine bessere Prognose haben, als T_2 - Tumoren, läßt sich in vielen Arbeiten zeigen. Dies gilt jedoch unabhängig von der Therapie.

Rissanen (122) findet dagegen ein schlechteres Ergebnis bei T_2 - Tumoren, die mit der brusterhaltenden Methode behandelt wurden. 64% beträgt die Zehn-Jahres-Überlebensrate bei radikaler Mastektomie gegenüber nur 49% bei Tumorektomie. Er erklärt dies mit einem größeren Anteil älterer Patientinnen in der Tumorektomie-Gruppe. (Seine Ergebnisse sind nicht im Hinblick auf interkurrente Mortalität korrigiert.) Aber trotz Elimination dieses Faktors vermutet er noch eine schlechtere Tendenz für T_2 - Stadien bei der Tumorektomie.

Vera Peters (116) berichtet das Gegenteil. Sie findet bei T_2 - Tumoren eine höhere Überlebensrate nach Tumorexzision im Vergleich zur radikalen Therapie.

Dies gilt für einen Beobachtungszeitraum von 20 Jahren. Für die T_1 - Stadien verhalten sich die Kurven, zumindest bis zum zehnten Jahr nach Therapiebeginn, umgekehrt. Eine durch radikalere Therapie geschwächte Abwehrkraft des Organismus gegen okkulte Metastasen könnte nach Peters hier eine Rolle spielen.

Alter.

Bei einer Aufgliederung des Patientengutes in Gruppen unter 40, zwischen 40 und 60 und über 60 Jahren stellt Peters keine Unterschiede in der Prognose *quo ad vitam* fest.

Papillon (113) findet ungünstigere Überlebensraten bei Frauen unter 35 Jahren, nämlich 52% im Vergleich zu 67% bei den über 35-jährigen. Die Werte beziehen sich auf zehnjährige Beobachtungszeit. Er hält eine Ablehnung der Tumorektomie bei jüngeren Frauen aber nicht für gerechtfertigt, da die Therapieform auf diese schlechtere Prognose keinen Einfluß habe. Diese Annahme wird unterstützt durch eine neuere Arbeit von Noyes und Montague (110), aus der hervorgeht, daß Patientinnen unter 30 Jahren mit einem $T_{1,2}N_0M_0$ - Stadium eine signifikant schlechtere Lebenserwartung haben als die über 30-jährigen. In dieser auf der "Matched-Pairs" - Verteilung aufgebauten Studie wurden alle Patientinnen radikal mastektomiert und teilweise nachbestrahlt. Noyes und Montague kommen im Gegensatz zu Papillon zu dem Schluß, daß jüngere Frauen mit $T_{1,2}N_0M_0$ - Stadien aggressiver behandelt werden sollten als ältere.

Die schlechteren Ergebnisse älterer Patientinnen bei Rissanen (122) und Mustakillio (106) können Artefakte sein, da Todesfälle anderer Ursache nicht aus der Überlebensstatistik ausgeschlossen wurden.

b) Lokalrezidive, Fernmetastasen, Prognose

Die Lokalrezidivraten sind sehr unterschiedlich.

Bei Mustakillio (106) finden sich Lokalrezidive relativ häufig (in 24%) und sie entwickeln sich noch sehr lange nach Beendigung der Therapie, im Mittel nach vier Jahren.

Er vergleicht die Überlebensrate von zwei Patientengruppen:

1. Patienten mit Lokalrezidiven, 2. Patienten mit Fernmetastasen gemeinsam mit Patienten ohne Rezidiv oder Metastase. Die Prognose quo ad vitam ist in beiden Gruppen gleich. Dem ist allerdings entgegenzuhalten, daß im zweiten Patientenkollektiv eine prognostisch günstigere (ohne Metastasen) mit einer prognostisch ungünstigeren Gruppe (mit Fernmetastasen) subsummiert werden, wobei zu erwarten ist, daß sich die Ergebnisse der beiden Gruppen gegenseitig auslöschen. Eine getrennte Darstellung hätte ein genaueres Resultat erbracht.

Bei Papillon (113) befinden sich rund die Hälfte der Lokalrezidive von insgesamt 18% in der Mamma selbst. Von den daraufhin mastektomierten Patientinnen waren etwa 50% nach drei Jahren noch symptomfrei.

Ähnlich liegen die Ergebnisse bei Clark (31), der etwa drei Viertel seiner Patientinnen mastektomierte, wenn ein Lokalrezidiv auftrat. 51% lebten nach drei, 37% nach fünf Jahren ohne Fortschreiten der Krankheit.

Bei Wise (160) liegt die Lokalrezidivrate sehr niedrig (9%).

Peters (116) betont, daß nur ein geringer Teil der lokalen Rezidive von der Dissemination der Erkrankung gefolgt wird.

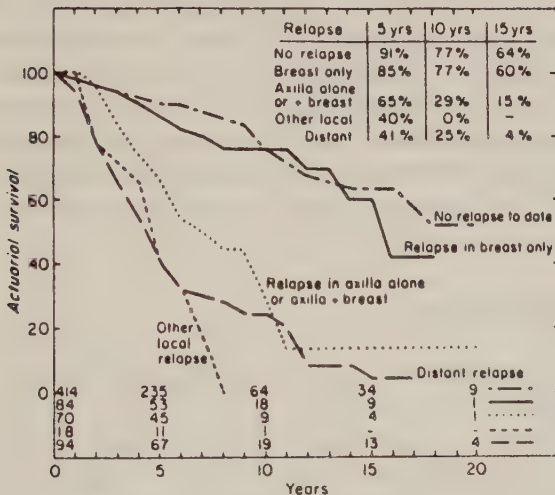
Bei Clark (31) beträgt die örtliche Rezidivrate 20% für T_1 -Tumoren und 23% für T_2 -Tumoren bezogen auf zehn Jahre Beobachtungszeit. Er unterscheidet sehr genau die Lokalisation der Rezidive, d.h. ob sie in der Brust selbst oder in Axilla einschließlich Brustwand, supra- und infraklavikulärer Lymphknotenregionen liegen. Tumore Rezidive in der Brust selbst lassen sich durch Bestrahlung verhindern. Auf die Häufigkeit der axillären Metastasen hat die Strahlentherapie keinen Einfluß.

Ein weiterer Unterschied ergibt sich hinsichtlich der Überlebensrate. Insgesamt ist die Überlebensrate nach Auftreten lokaler Rezidive bei konservativ behandelten Patientinnen mit 55% nach fünf Jahren besser als nach radikaler Chirurgie. Befindet sich jedoch der wiederkehrende Tumor in der Mamma, ergibt sich die gleiche Überlebensrate wie bei Patienten ohne Lokalrezidiv. Sitzt die Metastase in der Axilla, ist die Prognose erheblich schlechter. (siehe Abb. 12).

Auch Peters (116) differenziert die Lokalisation von Tumorrückfällen,

diesmal bezogen auf Fernmetastasen. In der radikal behandelten Kontrollgruppe findet sich eine höhere Inzidenz von Lungen- und Skelettmetastasen, ebenso ein signifikant häufigeres Auftreten von Rezidiven und Metastasen in den ersten drei Beobachtungsjahren. Die Autorin zieht den sicher nicht unproblematischen Schluß, daß die Inzidenz von Krankheitsrückfällen (disseminiert oder lokal) direkt mit der Aggressivität der Primärtherapie ansteigt.

ABBILDUNG 12 : Vergleich der Überlebensraten nach Auftreten von Rezidiven in Brust, Axilla, anderen brustnahen Gebieten und von Fernmetastasen. Clark (31), 1982.



Ein großer Vorteil der besprochenen Studien ist die sehr lange Beobachtungszeit bis zu 30 Jahren. Von einer Heilung des Mammakarzinoms kann auch nach langer Nachsorgezeit nicht ausgegangen werden (Papillon (113), 1972). Die Wahrscheinlichkeit, am Brustkrebs zu sterben, ist in den ersten fünf Jahren nach Therapie genauso groß wie zwischen dem 20. und 25. Jahr. Die Mortalitätskurve wird nie identisch mit der einer gesunden Kontrollgruppe (Mustakillio (106), siehe auch Peters (116) in Abb. 11).

c) Kosmetisches Resultat

Bei den meisten der Autoren sind wenig Angaben über die kosmetischen Behandlungsergebnisse zu finden. Schwere Nebenwirkungen der Bestrahlungstherapie scheinen selten zu sein.

Sarrazin (134) bezeichnet 58% seiner Resultate als ausgezeichnet, 35% als befriedigend.

d) Axilla

Vera Peters (116) spricht sich -unter Hinweis auf die Bedeutung intakter Lymphknoten bei der Resistenz gegen die Dissemination von Tumorzellen -gegen eine Axillarevision bei klinisch negativem Befund aus. Clark (31) findet keine Verminderung der Rezidivrate bei Bestrahlung axillärer Lymphknoten. Bei einer Untergruppe seiner Patientinnen, deren Axilla weder bestrahlt, noch chirurgisch behandelt wurde, findet er nur 10% axillärer Rezidive. Er fordert die axilläre Dissektion als Routinemaßnahme unter Verzicht auf eine Axillabestrahlung. Papillon (113) lehnt allgemein ein unnötiges Trauma bei der Behandlung des Mammakarzinoms ab, um immunologische Vorgänge nicht zu stören.

e) Indikationsschema

Die brusterhaltende Therapie macht eine strenge Auswahl der Patienten erforderlich: (nach Papillon):

1. Stadium T_1N_0 , T_2N_0 , keine T_3 - Stadien
2. Axillarevision nur für klinisch suspekte Lymphknoten
3. Beachtung histologischer Kriterien (Malignitätsgrad).

f) Kritische Betrachtung

Es ist zu berücksichtigen, daß das chirurgische Vorgehen in den einzelnen Arbeiten manchmal nicht genau definiert ist. So reicht z.B. bei Peters (116) und Clark (31) der Begriff "local excision" von der Tumorektomie bis zur Mammateilresektion.

Bei den retrospektiven Vergleichen werden wenig Angaben über die

Kongruenz der Vergleichspaare hinsichtlich histologischer Kriterien, wie z.B. dem histologischen Grading gemacht. Bei Wise (160) findet man günstigere Verhältnisse in der Tumorektomie-Gruppe. Ein infiltrierender Tumorrand lag nur bei 54% der Fälle in der Tumorektomie-Gruppe, dagegen bei 74% in der Mastektomie-Gruppe vor. Dies könnte die Ergebnisse der Tumorektomie besser erscheinen lassen als sie sind. Außerdem werden bei den Vergleichsstudien radikale u n d konservative Behandlungsgruppe meistens zusätzlich bestrahlt. Da die Strahlentherapie eine sehr effektive Behandlungsmethode für das Mammakarzinom ist, ist es dadurch schwierig, den Erfolg des chirurgischen Verfahrens für sich allein zu werten und zu vergleichen.

7.4.4. Tumorektomie und Bestrahlung - Studien bis fünf Jahre Laufzeit

Auch wenn eine einigermaßen sichere Beurteilung der Behandlungsergebnisse beim Mammakarzinom erst nach wenigstens zehn Jahren Beobachtungszeit möglich ist, müssen die Statistiken, die erst vor wenigen Jahren begannen und daher eine weit kürzere Verlaufszeit haben, mit in die Diskussion über Therapieformen dieser Erkrankung einbezogen werden. Denn die Behandlungsmethoden, besonders die Strahlentherapie, haben sich in den letzten zehn Jahren laufend verbessert. Auch wird heute die Tumorektomie meistens mit einem axillären Sampling kombiniert.

Eine zusammenfassende **Beschreibung** der Untersuchungen ist in Tab. 25 zu finden.

Für die Indikationsstellung gilt das gleiche wie bei den Zehn-Jahres-Studien. Stadium I und II kommen in Frage. Die Geschwulst wird durch die Tumorektomie so vollständig wie möglich entfernt.

Die Bestrahlung erfolgt mit Megavolttherapie, meistens mit Cobalt 60, über tangential Felder. Die Tumor-Boosterung wird mit Elektronenstrahlen durchgeführt; zunehmend gewinnt aber die interstitielle Behandlung mit Iridium 192 - Implantaten an Bedeutung (siehe auch Abb. 8 in Kap: 5.2.3.).

Ergebnisse

a) Überleben

In allen Arbeiten kommt man zu dem Ergebnis, daß die Prognose durch die lokale Therapie des Tumors nicht beeinflußt wird und - unter Berücksichtigung der Vorläufigkeit der Resultate - nicht schlechter ist als nach radikaler Behandlung.

b) Lokalrezidive, Fernmetastasen, Prognose

Tumorrezidive im Bestrahlungsfeld treten am häufigsten etwa $1\frac{1}{2}$ Jahre nach der Behandlung auf; 75% entstehen innerhalb der ersten drei Jahre (Pierquin (117), 1980; Chu (30), 1980).

TABELLE 25 : Tumorektomie (z.T. Mammateliresektion) und Bestrahlung. Bis fünf Jahre Beobachtungszeit, Ergebnisse.

Autor	Operation	Bestrahlung (in Gy)		Stadium	Fallzahl	Überlebensrate (%)	Lokalrezidive (%)	Fernmetastasen (%)	Brusterhaltung (%)	Follow-up (Jahre)
		Brust	Lymphgebiete							
Pierquin 1980 (117)	T	45	45	T ₁ N ₀ T ₂₋₃ cN ₀	43 91	93 84	4,5 7,5	16 18	95	5
Chu 1980 (30)	T (PM); bei N ₊ ax. Diss.	50	46	I II	30 55	83 76	9 23	7 9	97	5
Belawajder 1982 (12)	T	40-45	15 Axilla, wenn Axilla verdächtig	I II	47 53	86±6	11±5		97	3-5
Montague 1984 (101)	T ₁ seit 1973 ax. Diss.	50	45-50	T ₁ N ₀ T _{1,2} N _{0,1}	134 157	85 78	5,9 5,1		94	4-20
Bedwinek 1981 (18)	T (PM)	45-75	+	T ₁ N ₀ T _{1,2} N _{0,1}	102 132	83 68	2 13	13 21		Median: 3,5
Serrazin 1975 (134)	T	45		I	228	86	3			6
Harris 1983 (70)	T	40-63 (außer parasternal)	15 bei N ₊ (Implantat)	I II	255	93 84	3 13		Median: 3,5	
Prosnitz 1977 (120)	T	44-50	10-20 Axilla bei N ₊ (teilw. Implantat)	I II	49 101	97 75	6		92	2-15
Alpert 1978 (3)	T	50 (außer parasternal)	10-20	T _{1,2} N ₀ (T ₃)	109	86*	8	8	94	Median: 4
Harder 1983 (69)	T ax. Diss.	+			55	100**	8,5	2		Mittelwert: 2

Erklärungen:

- T = Tumorektomie; PM = Mammateliresektion
 N₀/N₊ = histologisch negative/positive Lymphknoten
 * = Überlebensrate ohne Rezidiv od. Metastase
 ** = beachte sehr kurzes Follow-up !

Lokalisation.

Nach Pierquin (117), Chu (30) und Harder (69) treten die meisten Rezidive in der Brust selbst auf, wobei die Axilla selten mitbetroffen ist.

T- und N-Stadium.

Die Häufigkeit der lokoregionalen Rezidive korreliert mit der Tumorgroße im Sinne des T-Stadiums und dem bei Diagnosestellung vorhandenen Befall axillärer Lymphknoten. Unterteilt man die T₂ - Stadien in Tumoren, die größer und solche, die kleiner als 4 cm sind, ergeben sich bei gleicher Bestrahlungsdosis keine Unterschiede in der Rezidivhäufigkeit (Bedwinek (18), 1981).

Bei den Patientinnen von Chu war in zwei Drittel der Fälle ein histologisches Grading der exzidierten Tumoren vorhanden. In Stadium I hatte das Grading keinen Einfluß auf die Lokalrezidivrate, im Stadium II aber waren ungünstigere Ergebnisse bei Tumoren mit Grad II oder III festzustellen.

Operationsmethode.

Bei Harris (70) und Chu (30) wurde ein sehr kleiner Teil der Patientinnen anstelle der Tumorektomie nur biopsiert. Die Rezidivfreiheit liegt erwartungsgemäß bei 95% : 77% zugunsten der Exzision. (Harris (70), 1980).

Bei Patientinnen von Montague (1984), die am M.D. Anderson Hospital bestrahlt wurden, aber vorher in einem auswärtigen Krankenhaus tumorektomiert worden waren, ergibt sich eine höhere Rezidivrate als wenn die Operation im M.D. Anderson Hospital selbst vorgenommen wurde. Eine unvollständige Tumorentnahme scheint hier maßgeblich gewesen zu sein (101). Während es sich bei den Fällen von Montague um größere Tumorresiduen gehandelt haben muß, ist der Zusammenhang zwischen mikroskopisch infiltriertem Tumorrand und dem Auftreten von Lokalrezidiven unklar. Alpert findet sie unter seinen 109 Patientinnen gleich häufig nach befallenen wie nach freiem Tumorrand (3).

Bestrahlungstechnik.

Über die Beziehungen zwischen Bestrahlungsdosis und Rezidivrate herrschen gegensätzliche Meinungen.

Prosnitz (120) findet keine Korrelation.

Balawajder (12) vergleicht bei 100 Patientinnen die Wirkung "radikaler" Strahlentherapie, bei der ein zusätzliches parasternales Feld verwendet wird, mit der "einfachen" Bestrahlung über die Dreifelder-Technik. Unterschiede in der Lokalrezidivrate sind nicht zu finden, jedoch ist die Wahrscheinlichkeit radikaler bestrahlter Patienten, Fernmetastasen zu entwickeln, in dieser Statistik größer. Die Autorin warnt daher vor einem "Overtreatment" und hält eine zurückhaltende Strahlentherapie in den meisten Fällen für ausreichend. Harris (70) findet dagegen unter seinen 255 Fällen bei einer Nachbestrahlung von weniger als 6000 R eine Inzidenz von 9%, bei Dosen von mehr als 6000 R kein einziges Lokalrezidiv. Diese Strahlendosis bezieht sich allerdings auf das Tumorbett und ist daher nicht unbedingt mit der Versuchsanordnung von Balawajder zu vergleichen.

Bei Chu (30) senkt eine Dosiserhöhung die Lokalrezidivrate von 33% auf unter 10%. Auch die Fraktionierung spielt hier eine Rolle.

Vergleichbarkeit mit radikaler Operation.

Wird die Brust nach Tumorektomie mit 4500 bis 5000 R bestrahlt und erfolgt eine zusätzliche Boosterung, ist die lokale Tumorkontrolle vergleichbar mit der nach einer Mammaablatio (Harris).

c) Kosmetisches Ergebnis

Die kosmetischen Ergebnisse sind in den meisten Fällen gut bis sehr gut. Schwere Bestrahlungsfolgen bleiben die Ausnahme.

Faktoren, die das kosmetische Ergebnis ungünstig beeinflussen können, sind nach Harris (70):

- Ausmaß und Ort der Tumorexzision, z.B. eine sichtbare Narbe und ein großer Defekt.
- Zeit-Dosis-Faktoren bei der Strahlentherapie

Bei Dosen über 6000 bis 7000 R steigt der Anteil schwerer, schmerzhafter Fibrosen der Brust sprunghaft von 1% auf 9% (Bedwinek (18), 1981). Harris beobachtet eine Häufung dieser Komplikation bereits bei einer Überschreitung von 4000 bis 5000 R an der Brust.

Interstitielle Iridium 192 - Implantate haben seltener einen ungünstigen Einfluß auf das kosmetische Ergebnis (Montague).

Auch kommen bei überlappenden Feldgrenzen Sklerosierungslinien vor, die aber meistens nur tastbar und nicht sichtbar sind (Bedwinek (18), 1981). Bei übergewichtigen Patientinnen wird eine homogene Dosisverteilung in einer sehr großen Brust erschwert; daher finden sich in diesen Fällen schlechtere Ergebnisse (Harder (69), 1983 und Prosnitz (120), 1977).

TABELLE 26 : Kosmetische Ergebnisse der Tumorektomie und Bestrahlung (Angaben in %):

Autor	Kosmetisches Ergebnis					
	sehr gut	gut	mittel-mäßig	schlecht	Arm-ödem	Fibrose der Brust
Pierquin 1980 (117)	45	30	22	4	2	4
Chu 1980 (30)	80				6	3,5
Bedwinek 1980 (18)	35	48		4,7	2	2,6
Harris 1983 (70)	86		12	2	1	
Harder 1983 (69)	55	30	10			10

Definition :

- sehr gut : (auf den ersten Blick) keine sichtbaren Veränderungen an Haut oder Form der Brust
- gut : leichte Pigmentverschiebungen, leichte Sklerosierung von Haut oder subkutanem Gewebe, angedeutete Asymmetrien
- mittel-mäßig : sichtbare Strahlenfolgen der Haut (begrenzte Teleangiectasien) ohne Veränderung der Kontur der Brust
- schlecht : starke Formveränderung der Brust (Fibrose, Retraktion); Mastektomie hätte besseres kosmetisches Ergebnis

d) Empfehlungen

Die Autoren geben zu den einzelnen offenen Fragen, wie z.B. Patientenselektion oder Therapieschema, größtenteils übereinstimmende Empfehlungen.

Selektion.

Patienten mit einem "early cancer", d.h. alle Stadien bis einschließlich T₂N₁, können für die brusterhaltende Therapie ausgewählt werden. Montague (101) hält die Methode nur bei Tumoren unter 4 cm für sicher.

Ausdehnung der Resektion.

Der Tumor soll so vollständig wie möglich chirurgisch entfernt werden. Ist dies nicht möglich, ist eine hochdosierte Tumor-Boosterung mittels Iridium-Implantaten dringend anzuraten, um die Lokalrezidivrate gering zu halten (Bedwinek (18), 1981).

Axilla.

Eine diagnostische Axillarevision wird empfohlen,

1. um die Prognose durch einen histologischen Lymphknotenbefund besser beurteilen zu können,
2. um die notwendige Bestrahlungsdosis eventuell zu verringern,
3. um die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie zu stellen.
(Bedwinek und Montague).

Bestrahlung der Lymphabflußgebiete.

Balawajder warnt davor, die an der chirurgischen Behandlung so stark kritisierte Radikalität in die Strahlentherapie zu übernehmen. Bei größerer Morbidität entstehe daraus kein Vorteil für die Patientin (vgl. Kap. 7.4.4.b).

Montague empfiehlt, bei nicht befallenen axillären Lymphknoten und Tumoren in den äußeren Quadranten die Lymphabflußgebiete nicht zu bestrahlen. Der Lymphknotenbefund muß dafür aber histologisch gesichert sein (101).

7.4.5. Tumorektomie und Bestrahlung - radikale Mastektomie : Vergleichende Arbeiten

Eine einigermaßen verlässliche Aussage über die Gleichwertigkeit zweier Therapiemöglichkeiten kann strenggenommen nur in einem prospektiven randomisierten Vergleich gemacht werden. Es gibt aber wenige Studien, die dieser Idealvorstellung entsprechen.

Dazu gehören die Arbeiten von Atkins und Hayward (8;72) und Peters (116) aus dem Jahr 1977 und die vorläufigen Ergebnisse von Veronesi (154) von 1981 (siehe Tab. 27 und Abb. 13).

Die anderen in Tab. 27 zitierten Untersuchungen sind retrospektive, teilweise nicht randomisierte Vergleiche mit allen damit verbundenen Einschränkungen.

Die konservative Therapie, wie sie hier praktiziert wird, läßt sich folgendermaßen **beschreiben** : Sie umfaßt Tumorektomie und Nachbestrahlung, zum Teil auch die routinemäßige Exploration der Axilla. Die Arbeiten von Veronesi (154) und Romsdahl (124) sind gesondert zu betrachten, da die chirurgische Behandlung hier radikaler ist. Statt dem Tumor allein wird ein keilförmiges Segment oder ein Quadrant der Brust entfernt (vgl. Kap. 5.1.5.).

Die radikale Therapie, mit der die Ergebnisse verglichen werden, besteht fast ausschließlich in der radikalen Mastektomie nach Halsted. Zum Teil werden auch diese Patientinnen nachbestrahlt. Bei Atkins und Hayward (8;72) erfolgt zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie.

Ergebnisse

a) Überleben

Atkins und Hayward (8;72) finden in der Überlebensrate von Patienten in Krankheitsstadium I einen Unterschied von 6% zugunsten der radikalen Therapie. Diese Differenz ist ebenso wie der Unterschied im Auftreten von Fernmetastasen nicht signifikant.

Bei konservativ behandelten Patienten im Stadium II zeigte sich jedoch nach fünf Jahren ein eindeutig schlechteres Behandlungsergebnis: 65% überlebten nach radikaler Mastektomie und nur 60% nach konser-

vativer Methode; die Inzidenz von Fernmetastasen war ebenfalls höher nach Tumorektomie. Dieser Teil des Versuchs wurde als Mißerfolg gewertet und Tumoren des Stadiums II von da an wieder mit der radikalen Mastektomie behandelt.

Besonders stark wurden diese schlechten Ergebnisse von J.A. Urban (152) kritisiert, der das gleiche in der retrospektiven Studie von Rissanen und Holsti (122) feststellt (vgl. Kap. 7.4.3.).

Gerade in diesen beiden Studien ist aber davon auszugehen, daß die postoperative Strahlentherapie nicht ausreichend war. Die Strahlenart (konventionelle Röntgentherapie) und die Bestrahlungsdosis entsprechen nicht mehr den derzeit angewendeten Methoden. Es liegt nahe, daß sich genau aus diesem Grund diese negativen Erfahrungen bei der Tumorektomie in anderen Untersuchungen nicht reproduzieren lassen. So findet z.B. Peters (116) eine günstigere Tendenz bei konservativ behandelten T_2 - Tumoren im Vergleich zu radikaler Therapie.

Veronesi vergleicht nur T_1N_0 - Stadien. Er findet keinen Unterschied in der Prognose quo ad vitam. Allerdings ist seine Indikationsstellung sehr streng, die Chirurgie mit der Quadrantenresektion relativ "radikal" und sein Beobachtungszeitraum noch kurz.

Die retrospektiven, nicht randomisierten Studien erstrecken sich fast alle über eine Dauer von zehn Jahren. Die Lebenserwartung zeigt keine von der Therapie abhängigen signifikanten Unterschiede.

Bei nicht randomisierten Vergleichen muß immer berücksichtigt werden, daß eine mögliche Selektion die Ergebnisse verfälschen kann. So finden sich bei Wise (160) von vorn herein günstigere Verhältnisse bei den tumorektomierten Patienten; sie haben seltener einen infiltrierten Tumorrand als die radikal behandelte Gruppe (vgl. Kap. 7.4.3.f).

Bei Sarrazin (134) kommen ungleiche Verteilungen hinsichtlich des Alters vor.

b) Lokalrezidive

Mit einer erhöhten Lokalrezidivrate muß bei konservativer Behandlung gerechnet werden. Darüber besteht bei den verschiedenen Autoren Einigkeit. Diese Erkenntnis steht im Gegensatz zu Ergebnissen der einfachen Fünf-Jahres-Studien (siehe Kap. 7.4.4.) oder tritt zumindest viel klarer hervor.

TABELLE 27 : Tumorektomie (Mammektomie) und Bestrahlung - radikale Mastektomie (z.T. Bestrahlung).
Ergebnisse prospektiver randomisierter und retrospektiver Vergleiche.

Autor	Therapie KONSERVATIV Chirurgie und Bestrahlung (R)	Fall- zahl	Stadium	Überlebens- rate (in %)	Lokalrezi- dive (in %)	Fernmeta- stasen (in%)	Therapie RADIKAL Chirurgie und Bestrahlung (R)	Fall- zahl	Überlebens- rate (in %)	Lokalrezi- dive (in%)	Fernmeta- stasen (in%)	Art des Vergleiche
Athlin/ Hayward 1972 (6)	T R: Brust, LK ein- schl. parasternale (35-38 Gy); CH	185	T ₁ N ₀ T _{1,2} N _{0,1}	71 60	25 46	28 52	RM R: Brust, LK ein- schl. parasternale (25-27 Gy); CH	185	72 65	11 21	29 34	prospektiv randomisiert
Peters 1977 (116)	T (PM); R	203	T _{1,2} N ₀	74° 60°	17	3,5	RM; R	609	55			matched pairs (3 : 1)
Veroncel 1981 (154)	PM, R (50 Gy); radikale LK- entfernung, CH	352	T ₁ N ₀	89			RM, MRM	349	90			prospektiv randomisiert
Wlas 1971 (160)	T R: Brust, Axilla (81 Gy)	96	I II	95 71	62 53		RM zum Teil R	207	80 71	73 55		retrospektiv
Rasmussen 1974 (122)	T; R: Brust (25-30 Gy) Röntgentherapie	339	T ₁ N ₀ T ₂ N ₀	73 49		14 41	RM R (25-30 Gy)	827	77 64		14 20	retrospektiv
Rosenblatt 1983 (124)	PM; R: bei N. Brust; bei N ₀ und Tumor im inneren Quadr.: auch LK	225	T ₁ N ₀ T _{1,2} N _{0,1}	86 67	6,9 4,9		RM	535	86 78	4,4 8,4		retrospektiv
Serraiz 1975 (134)	T; R (45 Gy) Brust, Axilla	44	T ₁ N ₀	88 (8,1)	2	7	RM; R (45 Gy) Brust, Axilla	44	73	5	14	retrospektiv
Pierquin 1980 (117)	zum Teil T; R: Brust, alle LK; CH	259	T ₁ N _{0,1} T ₂ N _{0,1}	78° 75°			einfache Mastektomie Axilladissektion	128	75 72			retrospektiv

Erklärungen: T = Tumorektomie; PM = Mammektomie
RM = radikale Mastektomie; MRM = modifiziert radikale Mastektomie
CH = Chemotherapie; LK = Lymphknoten; ° = Überleben ohne Rezidiv

Die sehr hohe Rate lokaler Tumorrückfälle bei Atkins (8;72) von 57% nach zehn Jahren für Stadium II wurde von Urban (152) stark angegriffen. Es handelt sich dabei fast nur um Rezidive in der Axilla. Nach den Ergebnissen von Clark (31) ist dies ungünstiger für die Prognose, als wenn das Rezidiv in der Mamma sitzt, was bei Atkins nur für 2% der Lokalrezidive zutrif.

c) Kosmetisches Ergebnis

Die kosmetischen Ergebnisse sind bei Sarrazin (134) in rund 90% zufriedenstellend (sehr gut bei 58%, mittelmäßig bei 35%). Bei Pierquin (117) beträgt der Anteil guter Resultate 82% für T₁- und 70% für T₂-Stadien. Schlechte Ergebnisse findet er nur bei 4%.

Atkins weist darauf hin, daß die von ihm angewendete "extended tylectomy", d.h. eine Tumorektomie mit einem 3 cm breiten Rand makroskopisch unauffälligen Gewebes, bei einem großen Tumor in kleiner Brust ein ungenügendes kosmetisches Resultat bringen kann.

Das gilt auch für die Quadrantenresektion oder Segmentresektion.

Romsdahl (124) z.B. findet dabei nur in 50% der Fälle gute Ergebnisse, räumt aber ein, daß in den letzten Jahren Verbesserungen erzielt werden konnten.

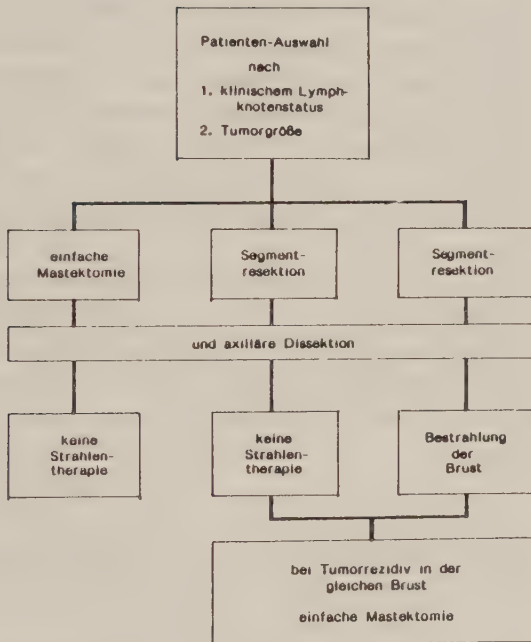
d) Kritische Betrachtung

Von vielen Seiten wurde darauf hingewiesen, daß aus den bisher vorliegenden Ergebnissen Schlußfolgerungen nur mit größter Vorsicht gezogen werden dürfen (12).

Neuere Untersuchungen, bei denen versucht wird, Selektion und andere Mängel der vergangenen Studien zu vermeiden, sind derzeit im Gange. Endgültige Ergebnisse liegen aber noch nicht vor.

Die bedeutendste dieser Arbeiten ist die prospektive randomisierte Studie des NSABP (47), die die segmentale Mastektomie der einfachen Mammaablation gegenüberstellt. Sie soll gleichzeitig Aufschluß über die klinische Bedeutung der heute viel diskutierten Tumormultizentrität geben (siehe dazu auch Kap. 9). Abb. 14 zeigt das Indikations- und Behandlungsschema der NSABP-Studie.

ABBILDUNG 14 : NSABP - Protokoll zur Beurteilung der segmentalen Mastektomie und der Tumor-Multizentrität.
aus: Fisher, "Laboratory and clinical research in breast cancer - a personal adventure" (47), 1980.



Bei positiven Lymphknoten adjuvante Chemotherapie.

7.4.6. Mammateilresektion und Bestrahlung

Einige Befürworter der brusterhaltenden Therapie halten die Tumorektomie für eine unzureichende und noch dazu sehr variable Operationsmethode.

Dabei wird an früheren Studien zur konservativen Therapie kritisiert, daß das Hauptinteresse den Bestrahlungstechniken, nicht jedoch einem klar definierten chirurgischen Vorgehen galt (Crile (35), 1973).

Autoren, die sich mit der Mammateilresektion befassen, legen ihren Untersuchungen fast ausnahmslos ein sehr viel strengeres Schema zur **Indikationsstellung** zugrunde, als dies bei Arbeiten über Tumorektomie und Bestrahlung der Fall ist (siehe Tab. 28).

Daß nur Tumoren des Stadiums I und II in diese Studien eingehen, muß vorausgesetzt werden. Darüberhinaus werden zum Teil besondere Bedingungen bezüglich Tumorgöße, Lymphknotenstatus und andere histologische Befunde, wie z.B. nicht infiltrierter Tumorränder, gestellt. Tab. 28 gibt eine Übersicht und **Beschreibung** dieser Einschränkungen und der Stellungnahme der verschiedenen Autoren zu den einzelnen Punkten.

Die Arbeiten sind zum Teil einfache retrospektive Studien (Thomsen (146), 1980; Pilleron (118), 1981), zum Teil retrospektive Vergleiche mit radikaleren Therapien, wie radikaler oder einfacher Mastektomie (Romsdahl (124), 1983; Crile (37), 1980). Nur die Untersuchung von Veronesi (154) aus dem Jahr 1981 ist eine prospektive randomisierte Studie.

Operationsmethode.

Die Mammateilresektion besteht aus der Entfernung eines radiären Segmentes der Brust einschließlich darüberliegender Haut und darunterliegender Pektoralisfaszie.

Von den einzelnen Autoren wird die Methode aber etwas unterschiedlich angewendet.

Die Mammateilresektion selbst läßt sich so unter dem Gesichtspunkt der Radikalität untergliedern,

TABELLE 28 : Indikationsschema zur Behandlung des Mammakarzinoms mit Mammateilresektion und Bestrahlung.

Indikation bei:	Crile	Thomsen	Pille- ron	Vero- nesi	Roms- dahl
1. Tumorgroße: nur T ₁ -Stadien und T ₂ -Stadien mit Durchmessern von höchstens 3-4 cm.	T ≤4cm	T ₁	T ≤3cm	T ₁	
2. klinischer Lymph- knotenstatus: nur N ₀ und N _{1a}		N ₀	N _{1a}	N ₀	N _{1a}
3. Tumorage: keine zentral oder mamillennah ge- gebenen Tumoren	x		x		
4. Multizentrität: keine Tumoren mit (mammographischem) Verdacht auf Multi- zentrität	x		x		
5. Tumorrand: keine Tumoren mit präinvasiven Struktu- ren in der Umgebung, keine schlecht kon- turierten Tumoren		x	x		
6. Lymphangiosis: keine Lyphangiosis carcinomatosa	x	x			
7. Tumorentfernung: keine Fälle un- vollständiger Tumorentfernung					
8. Stadium (allgemein):	I,II	T ₁ N ₀	T _{1,2} N ₀	T ₁ N ₀	I,II

Die Variationen der Mammateilresektion sollen im folgenden, nach zunehmender Radikalität geordnet, dargestellt werden:

- Thomsen : geht vom individuellen Tumor aus. Die Breite der peripheren Sicherheitszone ist entscheidend. Eine Tumorektomie kann die geeigneten Voraussetzungen erfüllen.
1981 (146)
- Romsdahl : Die Pektoralisfaszie wird belassen, Haut nur entfernt, wenn der Tumor hautnah sitzt. Sicherheitsabstand um den Tumor beträgt 1 cm. Axilläres Sampling lateral des Musculus pectoralis minor.
1983 (124)
- Pilleron : Die Pektoralisfaszie wird belassen, die Haut über dem Tumor entfernt. 2 cm Sicherheitsabstand. Quadrantenresektionen kommen vor, teilweise auch axilläres Sampling (wie oben).
1981 (118)
- Veronesi : Nur Quadrantenresektionen unter Mitnahme der Pektoralisfaszie. Die Lymphknoten der Axilla werden bis zur Apex axillae radikal entfernt, der Musculus pectoralis minor reseziert.
1981 (154)
- Crile : Mammateilresektion, bei der $\frac{1}{4}$ bis die Hälfte der Brust entfernt wird. Teilweise (Patienten nach 1976) Axilladissektion.
1980 (37)

Bestrahlung.

Auch hier zeigen sich erhebliche Unterschiede. Die Bestrahlungsintensität verhält sich umgekehrt zu Ausdehnung der Operation.

Sie soll nach gleichem Schema dargestellt werden:

- Crile : Nur in 18% der Fälle wird nachbestrahlt.
- Romsdahl : Bei histologisch negativen Lymphknoten wird nur die Brust, bei positiven Lymphknoten werden zusätzlich alle Lymphabflußgebiete (einschl. parasternaler) bestrahlt.
- Veronesi : Die Dosis für alle Lymphknotengebiete ist 30 Gy, für die Narbe 10 Gy; ab 1976 keine Lymphknotenbestrahlung mehr.
- Pilleron : Dosis für die Brust: 50-60 Gy; für alle Lymphknotengebiete: 40-50-Gy.
- Thomsen : Dosis für die Brust: 60 Gy; alle Lymphgebiete: 50 Gy.

Ergebnisse

a) Überlebensrate

Bei der sehr strengen Indikationsstellung überrascht es nicht, daß die Prognose quo ad vitam bei der Mammateilresektion mit der radikaler Methoden vergleichbar gut erscheint. Aber auch Autoren, die die Indikation großzügiger stellen (bis Stadium II bei Crile und Romsdahl), kommen zu dem gleichen Ergebnis.

Bei Crile (37) beträgt die Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Mammateilresektion 76% und nach einfacher Mastektomie bei vergleichbaren Fällen 77%.

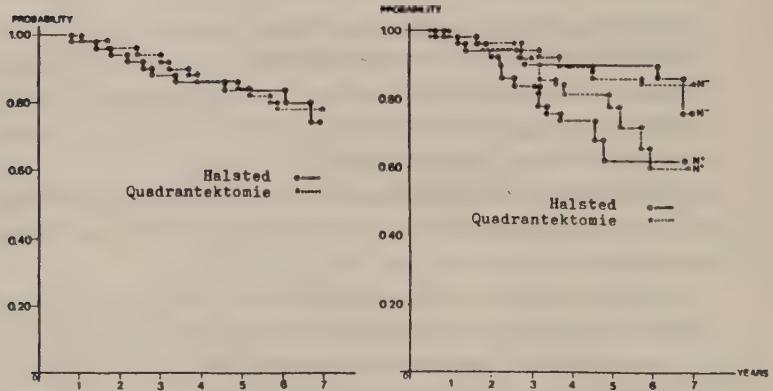
Veronesi ermittelt bei seinem Vergleich zwischen Quadrantenresektion und radikaler Mastektomie keinen Unterschied im aktuarischen Überleben (siehe Abb. 15). Das gilt auch für Patienten mit Befall regionärer Lymphknoten, was in beiden Gruppen bei einem Viertel der Fälle zutrifft. Diese Patienten unterteilt Veronesi in zwei Gruppen: Bei 23 Fällen wird auf eine weitere Therapie verzichtet, bei 33 Patienten werden die regionären Lymphabflußgebiete bestrahlt. In der letzten Gruppe ist die Zahl symptomfreier Patienten mit 48% gegenüber 74% bei den nicht bestrahlten Fällen geringer. Daher setzt sich Veronesi für eine o p e r a t i v e Behandlung von Lymphknotenmetastasen im Rahmen einer diagnostischen und gleichzeitig kurativen radikalen axillären Lymphonodektomie ein. Ab 1976 wird bei seinen Patientinnen die Axilla nicht mehr bestrahlt.

Stark kritisiert wurde an dieser Arbeit, die ja die einzige prospektive randomisierte Studie zu dieser Fragestellung ist, daß die Beobachtungsdauer relativ kurz ist. Veronesi spricht zunächst von $7\frac{1}{2}$ Jahren; dies gilt aber nur für 100 seiner 701 Patientinnen, und erst die Hälfte der Fälle wurde fünf Jahre lang nachuntersucht.

b) Lokalrezidive

Die Lokalrezidivrate ist bei konservativem Vorgehen erwartungsgemäß etwas erhöht: 12% bei Crile und 14,5% bei Pilleron nach fünf Jahren. Veronesi findet nur in 1,4% örtliche Rezidive einschließlich Zweittumoren in der gleichen Brust. Er begründet dies mit der radikalen axillären

ABBILDUNG 15 : Quadrantenresektion und radikale Mastektomie im Vergleich. Veronesi (154), 1981.



Aktuarisches Überleben ohne Krankheitssymptome.

Aktuarisches Überleben ohne Krankheitssymptome mit (N₊) und ohne (N₋) Lymphknotenbefall.

Lymphknotenentfernung.

Thomsen (146) ist in seinen Schlußfolgerungen sehr zurückhaltend, da nur ein Drittel seiner Fälle mindestens fünf Jahre lang beobachtet wurden. Bei zwei seiner 49 Patientinnen trat bisher ein lokales Rezidiv auf, wobei eine dieser Patientinnen mit einem T₂ - Tumor allerdings nicht dem Indikationsschema entsprach.

c) Kosmetisches Ergebnis

Das Ausmaß des entfernten Brustdrüsengewebes und die damit verbundene Formveränderung der Mamma bestimmen zusammen mit den Bestrahlungsfolgen das kosmetische Ergebnis bei der Mammateilresektion. Bei Nachuntersuchungen von 115 Fällen aus dem Klinikum Hamburg-

Eppendorf (Thomsen, 1981) stellen Schreer und Frischbier (136) fest, daß schlechte kosmetische Resultate durch folgende Faktoren bedingt sein können:

1. narbige Einziehungen,
die ein besonderes Problem bei Nachresektionen, aber auch bei Quadranten- und Drittelsektionen sind. Dabei können muldenförmige Gewebsdefekte der Brust zurückbleiben, und es kommt bei der Nachbestrahlung dort zu einer ungleichmäßigen Dosisverteilung.
Pilleron (118) weist außerdem darauf hin, daß im Unterschied zu oberflächlichen Tumoren, bei Entfernung tiefliegender Geschwülste das entstehende Narbengewebe leichter Verwachsungen mit der Unterlage bilden kann.
2. Ödem der Brust mit Peau d'Orange (strahlenbedingt),
3. Lymphödem des Armes (besonders nach Lymphonodektomie und Bestrahlung),
4. Teleangiektasien (nach Elektronenbestrahlung, wie sie für den Tumor-Boost verwendet wird),
5. Fibrose der Brust.

Die oben genannten Autoren finden in 72% der Fälle zwei Jahre nach der Behandlung ein optimales kosmetisches Ergebnis. Veronesi (154), der wenig Angaben über diesen Punkt macht, stellt bei 3% der Patienten ein leichtes Ödem des Oberarms, sehr selten eine Fibrose der Brust fest.

In einer weiteren, noch nicht abgeschlossenen Studie (Vitucci (156), 1982) mit ähnlicher Behandlungsmethode wie bei Veronesi, jedoch nicht so radikaler Axilladisektion (nur bis zum zweiten "Level"), sind die Resultate in 80% gut, wobei 4% der Patienten ein Lymphödem entwickeln. Diese Ergebnisse sind vermutlich trotz der unterschiedlichen Behandlung der Axilla deshalb so ähnlich, weil bei Vitucci radikaler bestrahlt wird, während Veronesi seit 1976 keine Lymphknotenbestrahlungen mehr durchführt.

Dies entspricht den Erfahrungen von Romsdahl (124), der seit der Einführung der lateralen Axilladisektion und der dadurch möglichen Verringerung der Bestrahlungsdosis bessere kosmetische Resultate feststellt. Bei dem Teil seiner 225 Patientinnen, der schon zehn Jahre lang nachuntersucht und demzufolge vor 1974 operiert wurde, sind nur 50% der

kosmetischen Ergebnisse als gut zu bewerten. Die Fibrose der Brust ist hier das wichtigste Problem.

Es bleibt die Frage offen, ob dieses schlechte Ergebnis mehr mit der langen Beobachtungszeit als mit der Behandlungsmethode zusammenhängt, und man daher auch mit einer sich erst nach Jahren entwickelnden, "späten" Fibrose rechnen muß.

7.4.7. Mammateilresektion ohne Bestrahlung

Es gibt nur wenige Studien, die sich mit der Mammateilresektion oder Segmentresektion ohne Nachbestrahlung als Behandlungsmethode eines invasiven Mammakarzinoms beschäftigen.

1980 berichteten Crile und Cooperman (37) über die Erfolge dieser Therapie bei 173 Patientinnen.

Die **Indikation** zu dieser Methode wurde bei Patientinnen im Krankheitsstadium $T_{1,2} N_{0,1}$ gestellt. Zum Teil werden aber auch Frühstadien ("minimal breast cancer") in die Statistiken miteingeschlossen, was ihren Aussagewert herabsetzt, so z.B. bei Crile (37). Andererseits finden sich auch Patienten mit unbekannter Tumorgroße in den Protokollen, wie es bei Clark (31) der Fall ist (siehe Tab. 29).

Operationsmethode.

Die Mammateilresektion wurde in Kap. 5.1.5 beschrieben. Eine Axilla-dissektion wird teilweise durchgeführt, entweder nur die untere Axilla betreffend oder als radikale Lymphonodektomie.

Ergebnisse

a) Überleben

Die Beobachtungszeit der untersuchten Fälle ist zu kurz, um endgültige Aussagen über nachteilige Auswirkungen dieser Behandlungsmethode auf die Lebenserwartung der Patientinnen zu machen.

Clark (31) berichtet 1982 als einziger über identische Überlebensraten mit und ohne Nachbestrahlung bei Mammateilresektion. Er verfügt über fünf- bis zehnjährige Nachuntersuchungen.

Die Untersuchungsergebnisse von Crile (37) werden stark kritisiert, da er Frühkarzinome in sein Krankengut miteinschließt (siehe Tab. 29) sowie einen hohen Anteil sehr günstiger Differenzierungstypen, medulläre und tubuläre Karzinome, einbezieht.

b) Lokalrezidive

Auch sind Criles Angaben über die Inzidenz von Lokalrezidiven nur mit

TABELLE 29 : Segmentresektion ohne Nachbestrahlung. Ergebnisse.

Autor	Fallzahl	Therapie	Stadium	Follow-up (Jahre)	Überlebensrate (in%)	Lokalrezidive (in%)	sekundäre Ablatio (in%)	Diskussion Folgerungen
Crile 1980 (37)	173	Segmentresektion	I (in 80%) aber auch Früh-Ca.	5	76	12 Brust 8 Axilla 3 Zweit-Ca.	?	keine Histologie, kein Malignitätsgrad.
Taggart 1978 (144)	38	Segmentresektion	T _{1,2} N _{0,1}	3	?	37 (FM: 31)	37	
Freeman 1981 (55)	79	Tumorexzision oder Segmentresektion mit Axilladissektion; z.T.Bestrahlung	T ₁ T ₂	5	94	20 16** 25 47**	15	signifikant höhere Lokalrezidivrate ohne Nachbestrahlung (=**).
Clark 1982 (31)	181	"limited excision" bei 11%: Axilladissektion	T ₁ (57%) T ₂ (14%) T ₃ (27%) klin. N ₀	5	70	24	76% der Lokalrezidive: Brust	retrospektiver Vergleich mit bestrahlten Pat.(LR: 7,6%), also 3x höhere Rezidivrate ohne Bestrahlung.
Lagios 1983 (86)	43	Segmentresektion radikale Axilladissektion	T _{1,2} N _{0,1}	Median: 2	2 Todesfälle	28 (bes. i. d. Brust)		nicht randomisierter Vergleich. Bei Segmentresektion ohne Bestrahlung signifikant höhere Lokalrezidivrate.
	157	einfache Mastektomie				7,6		

Vorsicht zu interpretieren, da die Erstmanifestation eines positiven Lymphknotens in vorher unauffälliger Axilla nicht als Lokalrezidiv gewertet wird. Dennoch ergibt sich eine Inzidenz von 12% für die Brust und 8% für die Axilla. Berücksichtigt man die starke Selektion der Patienten, so ergibt sich ein eindeutiger Nachteil gegenüber nachbestrahlten Patienten mit Mammateilresektion.

Fast alle übrigen Autoren (siehe Tab. 29) kommen zu dem Ergebnis, daß nach Mammateilresektion ohne Nachbestrahlung mit einer sehr hohen Lokalrezidivrate zu rechnen ist. Sie reicht von 24% bis 37% innerhalb von fünf Jahren bei Freeman (55), Clark (31) und Lagios (86). Sehr oft muß also eine sekundäre Ablatio vorgenommen werden; nach Tagart (144) stellt die einfache Mastektomie mit oder ohne Nachbestrahlung die Minimaltherapie eines solchen Lokalrezidivs dar. Nach Clark (31) muß in 76% der Tumorrezipidive in der Brust die Mamma entfernt werden.

Einerseits wird also durch den Verzicht auf die Strahlentherapie versucht, die Morbidität zu verringern und das Erscheinungsbild zu verbessern. Andererseits wird das gute kosmetische Resultat durch ein Risiko von 1:4 bis 1:3 der späteren Ablatio gefährdet, während bei nachbestrahlten Patientinnen Lokalrezidive und sekundäre Chirurgie viel seltener vorkommen.

Betrachtet man den Einfluß der Strahlentherapie auf die Inzidenz von Lokalrezidiven genauer, scheint sich ein Unterschied zwischen axillären Rezidiven und Tumorrückfällen in der Brust selbst, die man auch als Tumoresiduen auffassen könnte, zu ergeben.

Clark weist darauf hin, daß durch Verzicht auf die Nachbestrahlung nur das Risiko des intramammären, nicht aber des axillären Rezidivs vergrößert wird. Tumorrückfälle in der Brust haben aber im Gegensatz zu letzteren bei entsprechender Therapie weniger negativen Einfluß auf die Lebenserwartung.

Clark empfiehlt, die Nachbestrahlung auf die Brust zu beschränken, da er in einer axillären Lymphknotenbestrahlung keinerlei Vorteil sieht. Zeigt die Axilladissektion, die als Routinemaßnahme durchgeführt wird, positive Lymphknoten, erfolgt adjuvante Chemo- oder Hormontherapie.

Eine exzessive Strahlentherapie, die die Morbidität erhöht, um letztlich die gleichen Überlebensraten zu erzielen, wird abgelehnt. Vielmehr wird der Versuch eines Kompromisses gemacht, indem das Bestrahlungsvolumen

verringert wird.

Die Entscheidung über eine weiterführende Therapie nach Mammateilresektion sollte sich neben dem Staging nach den individuellen Merkmalen des Tumors richten, so. z.B. dem histologischen Grading und der Beschaffenheit des Resektionsrandes (Lagios (86), 1983).

c) Schlußfolgerung

Die Nachbestrahlung ist ein unverzichtbarer Bestandteil der konservativen Behandlung des Mammakarzinoms, da sie die Inzidenz der Lokalrezidive, besonders in der Brust, entscheidend verringert.

Es wird jedoch versucht - unter Auswertung der heute verfügbaren Prognosefaktoren (siehe Kap. 4) - von der radikalen Nachbestrahlung zu einer begrenzten, individuellen postoperativen Strahlentherapie zu gelangen bzw. sie mit adjuvanter Chemo- und Hormontherapie zu kombinieren.

8. KONTROVERSE ÜBER DIE BRUSTERHALTENDE THERAPIE

An mehreren Zentren in Europa und den USA wird die Tumorektomie oder Mammateilresektion mit Bestrahlung heute für ausgewählte frühe Stadien des Brustkrebses als Alternativtherapie angeboten.

Dennoch gibt es gegenwärtig in der chirurgischen Diskussion kaum ein Thema, das so umstritten ist wie die Frage, ob eine brusterhaltende Therapie beim heutigen Stand der Erkenntnisse zu verantworten ist.

8.1. Methodische Probleme der Therapie-Studien

8.1.1. Patientenzahl und Nachsorgezeit

In den letzten Kapiteln ist häufig angesprochen worden, daß zu kleine Patientenzahlen und zu kurze Beobachtungszeiträume in den Arbeiten über brusterhaltende Therapie Ziele der Kritik darstellen.

Dieser Vorwurf trifft für sehr viele, aber nicht für alle Untersuchungen zu (siehe Kap. 7.4.3.). Autoren von Studien mit kürzeren Nachsorgezeiten sind darauf angewiesen, die Prognose ihrer Patienten durch Wahrscheinlichkeitsberechnungen zu ermitteln (log-rank-Test, aktuariells Überleben). An der Verlässlichkeit dieser Methoden wird eher gezweifelt, als an der Auswertung "wirklich" fünf oder zehn Jahre lang beobachteter Fälle.

Pierquin (117) aber zeigte 1980 an 328 und 177 vergleichbaren Patientinnen, daß die aktuarische Fünf-Jahres-Überlebensrate sich nicht signifikant von den Ergebnissen der wirklich fünf Jahre lang nachuntersuchten Patienten nach brusterhaltender Therapie unterscheidet. (Die "wirklichen" Fünf-Jahres-Überlebensraten fallen dabei sogar geringfügig besser aus.)

8.1.2. Fehlen der pathologischen Stadieneinteilung

Das Fehlen einer postoperativen exakten Stadieneinteilung bei konservativen Operationsmethoden, die ohne Revision der Achselhöhle durchgeführt werden, wird von Befürwortern radikaler Mammachirurgie häufig

kritisiert (Berger (20), 1981).

Bei einer Fehleinschätzung des klinischen Axillabefundes von rund 30% (Wallace (157), 1972) im Sinne falschnegativer und falschpositiver Ergebnisse ist eine Selektion zugunsten einer Behandlungsgruppe gerade bei Vergleichsstudien mit kleinen Patientenzahlen nicht auszuschließen.

8.1.3. Selektion

Eine Häufung prognostisch günstiger Karzinome in konservativen Behandlungsgruppen eines Therapievergleichs kommt gelegentlich vor. Sie wurden in den einzelnen Abschnitten des Kap. 7 dargestellt (siehe Wise (160) in Kap. 7.4.3.).

Ihre Erfassung ist sehr schwierig, da sie auf histologischen Befunden, wie Tumor-Grading, präinvasiver Strukturen am Exzisionsrand oder Lymphgefäßeinbruch beruhen, die besonders in älteren Arbeiten nicht untersucht oder nicht berücksichtigt wurden. Gerade solchen Befunden wird aber heute zunehmend prognostische Bedeutung zugeschrieben (Nealon (108), 1981).

8.2. Ergebnisse der Therapie

8.2.1. Bedeutung von Lokalrezidiven

Daß mit einer Behandlung, die weniger radikal ist als die Patey'sche Operation, eine erhöhte Rate lokoregionaler Tumorrezidive in Kauf genommen werden muß, steht fest und stellt für sich keine Kontroverse dar.

Hierbei sind neben der in Kap. 7.4.7.b diskutierten Rolle der Strahlentherapie auch graduelle Unterschiede im operativen Vorgehen bei der brusterhaltenden Therapie von Bedeutung. Bei Nachuntersuchungen von 26 Lokalrezidivträgerinnen ($26/375 = 6,9\%$ Lokalrezidivrate) mit Zustand nach konservativer Chirurgie und Nachbestrahlung am M.D. Anderson Hospital (102) war der Anteil der nur tumorektomierten Patientinnen etwas höher als der Prozentsatz der segmentresezierten Frauen. Besonders offensichtlich wird dieser Unterschied, wenn Lokalrezidive in unmittelbarer Nähe des Primärtumors getrennt betrachtet werden. Derart lokalisierte "Rezidive" könnten als Tumorresiduen

aufgefaßt werden, die unnötigerweise die Lokalrezidivraten erhöhen.

Der prognostische Stellenwert des Lokalrezidivs, der nach Berger (20) die " Kernfrage für die restriktive Mammachirurgie " darstellt, ist aber allgemein umstritten.

Lokalrezidive können zur Disseminierung der Erkrankung führen. In einer Untersuchung von Gilliland (58) von 1983 an 60 Patientinnen verstarben letztendlich alle Lokalrezidivträgerinnen an Fernmetastasen. Von vielen Autoren wird dagegen eine Verschlechterung der Prognose durch das Lokalrezidiv nach brusterhaltenden Verfahren oder einfacher Mastektomie bestritten.

Nach den Ergebnissen von Peters (116), Crile (37) und Fisher (45) wird die Lebenserwartung durch das Auftreten von Lokalrezidiven nicht beeinträchtigt, da ihre Behandlung durch Chirurgie und Strahlentherapie eine hohe Erfolgsquote hat.

In einer Nachuntersuchung von 276 konservativ operierten und nachbestrahlten Patientinnen finden Kurtz, Spitalier und Amalric (84) 1984 jedoch Unterschiede in der Zehn-Jahres-Überlebensrate, die mit der Zeitspanne zwischen Behandlungsbeginn und späterer Erstmanifestation des Rezidivs korrelieren. Es werden dabei nur Rezidive in der Mamma betrachtet; ihre Inzidenz beträgt 15,6%. Zwei Drittel davon treten in den ersten fünf Jahren nach der Behandlung auf. Ein Drittel manifestiert sich erst zwischen fünftem und zehntem Jahr, 12% erst nach dem zehnten Jahr.

Bei den späten Lokalrezidiven ist der Anteil von ursprünglichen T_1 - Tumoren mit 53% relativ hoch (der T_2 -Anteil beträgt 25%).

Die Prognose später Rezidive ist besser, was in dem hohen T_1 - Anteil oder in der späten Manifestation an sich begründet sein kann.

Die Diagnose eines solchen Rezidivs scheint nach Kurtz o.a. keinen Einfluß auf die Lebenserwartung zu haben. Das Gegenteil gilt jedoch für früh auftretende Lokalrezidive. Bei 25% von ihnen ist in der Studie eine operative Behandlung aufgrund des außerordentlich raschen Tumorstadiums oder wegen bereits metastasierender Erkrankung nicht mehr möglich. Die Prognose ist entsprechend schlecht.

Teilweise zeigen Tumorzidive bei radikaler behandelten Patientinnen eine ungünstigere Prognose als bei konservativ therapierten Vergleichsgruppen (Fisher (45), 1980, und Crile (37), 1980; siehe Kap. 7.3.4.c).

Diese beiden "Arten" von Lokalrezidiven sind also nicht unbedingt miteinander gleichzusetzen. Bei der oben zitierten Arbeit von Gilliland (58) ist zu berücksichtigen, daß es sich zu zwei Drittel um radikal mastektomierte und radikal nachbestrahlte Patientinnen handelt. Zusätzlich erhöhen bei konservativen Operationsverfahren lokale Tumoresiduen den Prozentsatz der "Lokalrezidive", da sich diese beiden Gruppen oft nicht unterscheiden lassen. Prognostisch zeigen sich daher erhebliche Unterschiede. Eine wichtige Rolle spielt dabei die moderne Strahlentherapie, die je nach Infiltration des Tumorrandes im Operationsexzisat und Befall von Lymphknoten individuell angepaßt werden kann.

Insgesamt gibt es für die außerordentlich schwierige Bewertung des prognostischen Stellenwertes von Lokalrezidiven nach konservativer Chirurgie drei Anhaltspunkte : das Krankheitsstadium, der Zeitpunkt der Rezidivmanifestation und die Art der vorangegangenen Behandlung (Kurtz e.a.).

8.2.2. Strahlentherapie

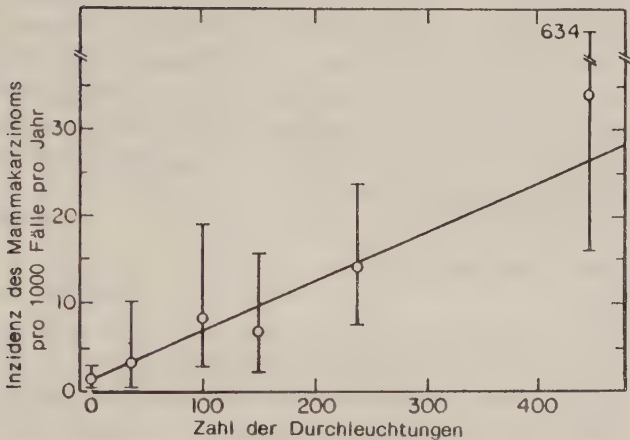
Verhalte zu der bei der Brusterhaltung unverzichtbaren Strahlentherapie richten sich gegen eine möglicherweise dadurch ausgelöste Immunsuppression (Stjernsward (142), 1977). Veränderungen des Blutbildes, eine Leukopenie, unter der Bestrahlung sind objektivierbar. Die klinische Bedeutung dieser Tatsache für die Prognose des Mammakarzinoms - besonders im Zusammenhang mit der Verträglichkeit einer adjuvanten Chemotherapie - sind umstritten.

Weiterhin nicht zu entscheiden ist die Frage, inwieweit die Bestrahlung ihrerseits Zweitkarzinome in der ipsi- oder kontralateralen Brust oder andere Krebse auslösen kann. Gerade für jüngere Patientinnen, die eher eine Brusterhaltung wünschen, wäre dies ein besonderer Unsicherheitsfaktor.

Grundsätzlich kann eine Strahlenexposition Brustkrebs hervorrufen. Zur Untersuchung dieser Zusammenhänge wurden neben den Atom-bombenopfern von Hiroshima Patientinnen herangezogen, die wegen akuter postpartaler Mastitis mit je 200 R pro Brust bestrahlt wurden, und Tuberkulosepatientinnen, die sehr häufig durchleuchtet wurden, im Mittel über hundert mal, mit einem Schätzwert von 4-20 R pro

ABBILDUNG 16 : Inzidenz von Mammakarzinomen bei Patientinnen des Nova Scotia Sanatoriums in Abhängigkeit von der Zahl der Durchleuchtungen, die während eines therapeutischen Pneumothorax bei Tuberkulosebehandlung durchgeführt wurden.

aus: United Nations: Radiation Carcinogenesis in Man. Report from the U.N. Scientific Committee on Effects of Atomic Radiation, 1977 (65).



Brust.

Gerade letztere Fälle zeigen, daß wiederholte niedrige Bestrahlungsdosen das Brustkrebsrisiko erhöhen. (siehe Abb. 16). Die Fraktionierung scheint hier keine Rolle zu spielen.

Das absolute Risiko der Mammakarzinomentstehung wird auf 50 (Japan) bis 200 (westliche Welt) Fälle pro 100.000 Frauen pro rem geschätzt. Die Latenzzeit beträgt im Mittel 25 Jahre, Karzinome können aber schon nach zehn Jahren und noch nach über 30 Jahren auftreten (65).

Bei den oben genannten Untersuchungen ist zu berücksichtigen, daß nur

der Effekt relativ niedriger Strahlendosen betrachtet wird. Nach Harris (70) ist das Risiko der Krebsentstehung nach therapeutischen, also hohen Strahlendosen minimal, da hier die Wahrscheinlichkeit der Zellinaktivierung größer ist als die der (malignen) Transformation. Nach der Strahlentherapie von Zervixkarzinomen (hohe Dosis!) konnte keine erhöhte Inzidenz von Leukämiefällen festgestellt werden (Zippin (162), 1971), wohl aber nach geringen Dosen von 500 bis 1000 R (70). Gleiche Verhältnisse vermutet man für das Mammakarzinom. Ein Beweis fehlt jedoch. Montague (101) findet keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko konservativ operierter und nachbestrahlter Patientinnen. Die Inzidenz kontralateraler Mammakarzinome beträgt nach Mammaablatio 5,2% (30/576) und nach Segmentresektion oder Tumorektomie mit Nachbestrahlung 1,9% (6/316). Die Beobachtungszeit beträgt bei Montagues Untersuchungen zehn Jahre. Gemessen an der langen Latenzzeit strahleninduzierter Mammakarzinome scheint auch dieser Zeitraum noch relativ gering. Die Ergebnisse dürfen daher nicht als endgültig betrachtet werden.

8.2.3. Kosmetisches Ergebnis

Der Sinn der Brusterhaltung liegt zwar nicht nur im kosmetischen Resultat, bei einem sehr schlechten Ergebnis stellt sich aber die Frage, ob eine Mastektomienarbe nicht vorzuziehen wäre. Die Möglichkeit eines späteren Wiederaufbaus der Brust bleibt meist noch offen. Die einzelnen Arbeitsgruppen bezeichnen 70 bis 80% ihrer kosmetischen Ergebnisse als gut und sehr gut. Kritiker bezweifeln diese optimistische Einschätzung. Mit besonderem Vorbehalt werden Quadranten- und Segmentresektionen betrachtet (Rauschecker (121), 1983), besonders wenn dazu mit der radikalen Axilladisektion die Gefahr eines Armlymphödems erhöht wird.

8.3. Gegensätzliche Hypothesen zur Tumorbilogie

In der Kontroverse über die operative Therapie des Mammakarzinoms spiegeln sich die gegensätzlichen Vorstellungen über das biologische Verhalten dieses Tumors wieder (siehe Tab. 30).

8.3.1. Ausbreitungsmodus

Die TNM-Klassifizierung basiert auf der Halsted'schen These über den Ausbreitungsweg des Mammakarzinoms, die von einer schrittweisen Invasion lokaler und regionärer Lymphknoten und der späteren Absiedelung in tumorfernen Organen ausgeht.

Die Tatsache, daß aber auch, wenngleich selten, T_1N_0 - Stadien in einem Teil der Fälle eine sehr schlechte Prognose mit kurzer Lebenserwartung haben können, stellt dieses Modell in Frage. Daher werden neue Prognosefaktoren gesucht, deren Aussage über das Patientenschicksal verlässlicher ist. (Egan (42), 1982; Nealon (108), 1981; in Kap. 4).

8.3.2. Bedeutung der Lymphabflußgebiete

Die radikale Lymphknotenentfernung aus der Axilla wird heute zum Teil auch bei brusterhaltenden Verfahren angewendet, nicht nur zu diagnostischen, sondern auch zu therapeutischen Zwecken (Veronesi (154), 1981). Dies wird begründet mit der Theorie, daß Lymphknoten die erste Station der Tumorausbreitung sind und eine Barriere für Tumorzellen im anatomischen Sinn darstellen.

Viele Autoren wenden sich jedoch dagegen, insbesondere klinisch unauffällige Lymphknoten zu entfernen, da die Überlebensrate nicht beeinträchtigt werde, wenn man sie in situ läßt (Fisher (45), 1980, Baum (16), 1980; vgl. Kap. 7.3.4.d). In Tierexperimenten wurden Hinweise auf ihre Bedeutung in der Inangasetzung immunologischer Vorgänge gegen Mammakarzinomzellen gefunden (Fisher (47), 1980).

Auch t a s t b a r e Lymphknoten müssen aber nicht unbedingt Ausdruck einer metastatischen Besiedelung mit Beginn der Dissemination sein (Fisher).

Für die biologische (und nicht anatomische) Bedeutung regionärer Lymphknoten beim Mammakarzinom spricht ferner, daß auch radikalste

TABELLE 30 : Die zwei gegensätzlichen Thesen zur Tumorbiologie
des Mammakarzinoms. Nach Fisher (45), 1980.

<u>Halsted'sche These</u>	<u>Alternative (Fisher)</u>
1. Der Tumor schreitet auf einem definierten Ausbreitungsweg fort, der anatomischen Gesichtspunkten gehorcht.	Es gibt keinen festgelegten Ausbreitungsweg.
2. Die Tumorzellen breiten sich in Lymphspalten aus und durchlaufen die Lymphknotenstationen. Deshalb ist eine en bloc Entfernung der Lymphknoten zu fordern.	Tastbare Lymphknoten sind ein Zeichen der Auseinandersetzung des Organismus mit Tumorzellen, nicht jedoch der eigentliche Ausgangsort für die Entwicklung von Fernmetastasen.
3. Regionale Lymphknoten sind eine Barriere für die Ausbreitung von Tumorzellen in den Organismus.	Regionale Lymphknoten sind nicht fähig, eine Barriere zwischen Tumorzellen und Organismus zu bilden.
4. Regionale Lymphknoten haben eine anatomische Bedeutung.	Regionale Lymphknoten haben eine biologische Bedeutung.
5. Der Blutweg ist für die Tumorausbreitung von untergeordneter Bedeutung.	Der Blutweg ist ein wichtiger Ausbreitungsmodus des Tumors.
6. Das Tumorgeschehen ist unabhängig vom Organismus.	Komplizierte Beziehungen zwischen Tumor und Organismus bestimmen das Erscheinungsbild der Erkrankung.
7. Der Brustkrebs ist im operablen Stadium eine loko-regionale Erkrankung.	Der operable Brustkrebs ist eine systemische Krankheit.
8. Das Ausmaß und die Art der operativen Therapie beeinflussen und bestimmen das Schicksal der Patientin.	Die lokale Therapie hat keinen entscheidenden Einfluß auf die Überlebenschance der Patientin.
9. Werden nicht alle Tumorherde durch die Operation entfernt, treten unweigerlich neue, klinisch faßbare Rezidive auf, die zur Fernmetastasierung führen.	Nicht alle histologisch feststellbaren Tumorherde müssen klinisch apparent werden.

Entfernung des lymphatischen Gewebes im Sinne einer supradikalen Mastektomie keine Verbesserung der Prognose erzielen konnte (Lacour (85), vgl. Kap. 7.4.1.).

8.3.3. Hämatogene Ausbreitung

Diese Beobachtung unterstützt vielmehr die These, daß der Blutweg in der Ausbreitung des Mammakarzinoms eine wichtige Rolle spielt. Fernmetastasen können auftreten, auch wenn der histologische Lymphknotenstatus negativ war (Rosen (126), 1983), und 20% der Patientinnen im Stadium T_1N_0 entwickeln letztendlich doch Fernmetastasen und sterben innerhalb von zehn Jahren (Rosen (125), 1981).

Außerdem gründet sich die Anwendung adjuvanter Chemotherapie auf die Vorstellung des Mammakarzinoms als systemische Erkrankung mit früher hamatogener Metastasierung im klinisch okkulten Stadium.

8.3.4. Beide Thesen

Die beiden Hypothesen zur Tumorbilogie des Mammakarzinoms stehen sich zunächst als zwei Alternativen gegenüber, die sich gegenseitig ausschließen. Betrachtet man sie als reine Gegensätze, so müßte eine These zugunsten der anderen vollkommen abgelehnt werden, was zum Verständnis des Mammakarzinoms nicht mehr beitragen könnte, als wir bereits wissen.

Daher sollte man die Auffassung von Fisher (siehe Tab. 30) nicht als Gegensatz sondern als Ergänzung der Halsted'schen These sehen (Günther (60), 1982). Beide Möglichkeiten können nebeneinander bestehen. Das Mammakarzinom ist ein sehr heterogener Tumor: Es kann lymphogen und hämatogen metastasieren. Lymphknoten können als Abwehrorgane gegen die Tumoraussaat ("biologische" Bedeutung) und als Quelle der Fernmetastasierung ("anatomische" Bedeutung) fungieren.

Welche Möglichkeit im Einzelfall zutrifft, hängt von Faktoren ab, die heute noch nicht einmal alle bekannt sind. Das TNM-System als Prognoseschema ist dafür keineswegs ausreichend.

Außerdem können gerade diese Faktoren Vergleichsstudien über alternative Behandlungsverfahren in einer nicht meßbaren Weise beeinflussen.

9. MULTIZENTRIZITÄT

Eines der Hauptargumente, die Gegner der brusterhaltenden Therapie anführen, ist die Multizentrität des Mammakarzinoms. Dieses Kapitel versucht, die bisherigen Erkenntnisse und Fakten über dieses Problem zusammenzustellen.

9.1. Pathologische Befunde

Zahlreiche mikroskopische Untersuchungen von Mammaamputationspräparaten belegen diesen histologischen Befund.

9.1.1. Definition der Multizentrität

Im histologischen Präparat wird bei der Suche nach Multizentrität einerseits nach Tumorherden außerhalb des Exzisionsbereiches (der Schnellschnittuntersuchung) gefahndet. Rosen (128) dagegen simuliert an Mastektomiepräparaten eine Segmentresektion und sucht dann nach Tumornestern in Mammagewebe, das bei dieser Operationsmethode belassen worden wäre.

Die Zahlen aus den Untersuchungen zur Multizentrität sind sehr unterschiedlich, wie Tab. 31 zeigt. Sie reichen von 14,5% bis 60% (Fisher (49), 1975; Egan (42), 1982).

Dafür kommen folgende, in der Arbeitsmethode begründete Faktoren in Betracht:

1. Je genauer das Mammaamputationsgewebe aufgearbeitet wird, d.h. je mehr Schnitte angelegt werden, um so größer wird die Wahrscheinlichkeit sein, insbesondere kleine multifokale Herde zu finden.
2. Multizentrität kann **definiert** werden als das Auftreten eines oder mehrerer invasiver oder nicht invasiver zusätzlicher Tumorherde:
 - A. außerhalb des Quadranten, in dem sich der Primärtumor befindet (Schwartz (137), 1980; Lesser (93), 1982).
 - B. in mindestens 5 cm Entfernung vom Primärtumor (Morgenstern (104), 1975).
 - C. in "deutlichem Abstand" vom Primärtumor (Egan (42), 1982).

TABELLE 31 : Multizentrität beim Mammakarzinom (nach abnehmender Strenge der Definition geordnet; Angaben in %).

Autor	Fallzahl	Stadium	Multi- zentri- zität	Invasive Herde	Nicht invasive Herde	Herde im Quadranten d. Primär-Tu	Herde in anderen Quadranten	Definition der Multizentrität
Lesser 1982 (93)	880	T _{1,2(3)} N _{0,1}	30	47	16	0	alle	Herde außerhalb des Quadranten des Primärtumors
Fisher 1975 (49)	599		14,5	31	39	0	alle	wie oben; und mamillennahe Herde (nur 3 Quadr. untersucht)
Tellem 1962 (145)	64		26,6			0	alle	Herde außerhalb des Quadranten des Primärtumors
Schwartz 1980 (137)	43	T ₁ ≤ 1 cm	44,2			0	alle	Herde außerhalb des Quadranten des Primärtumors
Cahill 1983 (27)	186	T _{1,2}	20	38	62	?	?	wie oben; und mamillennahe Herde
Morgenstern 1975 (104)	500	T _{1,2} N _{0,1}	41,6			25	75	Herde, die mehr als 5 cm vom Primärtumor entfernt sind
Rosen 1975 (128)	100 103	T ₁ N _{0,1} T ₂ N _{0,1}	26 } 32 } 38 }	50 72	50 28	?	?	Herde außerhalb der Grenze simulierten Mammatelresektion
Prechtel 1978 (119)	600	T _{1,2} N _{0,1}	47			?	?	Herde außerhalb der Grenze der Inzisionsbiopsie oder Exzisionsbiopsie
Egan 1982 (42)	118	I, II	60			?	?	"Deutlicher Abstand" vom Primärtumor
Shah 1973 (139)	508	T _{1,2,3} N _{0,1}	59	57	43			Auch Tumorresiduen, die nach Exzision zurückbleiben

D. außerhalb der Biopsiegrenze (Prechtel (119), 1978) oder der Tumorexzisionsgrenze (Shah (139), 1973), die z.B. bei der Schnellschnittuntersuchung entstanden sind.

Dabei sind bei vollständiger, aber auch bei regelrechter, mit Sicherheitsabstand durchgeführter Tumorexzision Residuen des Primärtumors oft nicht von Karzinomen zu unterscheiden, die unabhängig vom Ausgangsherd entstanden sind.

Bei Shah (139) z.B. werden diese Residuen mit in die Statistik einbezogen (Morgenstern (104), 1975).

Es zeigt sich, daß bei Autoren, die den Begriff der Multizentrität sehr weit definieren, was den o.g. Gruppen C und D entspricht, die Inzidenz multifokaler Karzinome höher ist. Dies trifft bei Shah (139), Egan (42) und Prechtel (119) zu.

Bei Autoren, die Tumoren im Quadranten des Primärkarzinoms nicht als multizentrisch betrachten, liegt der Anteil multifokaler Herde meistens unter 30%, so bei Fisher (49) Lesser (93) und Cahill (27). Dies geht auch aus Tab. 31 hervor.

9.1.2. Mit Multizentrität korrelierende Befunde

Nach den Untersuchungen von Fisher (49) besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Multizentrität und folgenden Faktoren:

1. schlecht abgegrenzter, schlecht konturierter Primärtumor, d.h. infiltrierender Tumorrand
2. Befall der Mamille
3. mäßiger oder vorherrschend intraduktaler Differenzierungstyp des Primärtumors
4. Carcinoma in situ in der Nähe des Primärtumors
5. Tumorgroße von über 5 cm im größten Durchmesser.
Lesser (93) findet einen weiteren Faktor:
6. befallene axilläre und parasternale Lymphknoten.

Einige Punkte bedürfen näherer Besprechung:

- zu 3. Nach Lesser (93) tritt Multizentrität besonders häufig nach gemeinsamem Vorliegen von infiltrierendem intraduktalem Krebs und Carcinoma lobolare in situ auf. Fishers (49) An-

gaben sind hier allgemeiner: er spricht nur von "Carcinoma in situ in der Nähe des Primärtumors" (vgl. Punkt 4).

Andererseits ist die Neigung des Carcinoma lobulare in situ selbst zur Multizentrität und Bilateralität bekannt

(Azzopardi (10), 1982).

- zu 5. Das Risiko der Multizentrität korreliert mit zunehmender Tumorgroße. Ab einem Durchmesser von 4 cm scheint die Inzidenz stark anzusteigen (Fisher (49) 1975). Bei Shah beträgt sie jenseits dieses "Grenzwertes" 50%.

Auch neigen bei größeren Tumoren multifokale Herde eher zur Invasion (Rosen (128), 1975). Lesser berichtet über eine mittlere Tumorgroße von 2,4 cm bei nicht invasiven Läsionen gegenüber 3,4 cm bei invasiven Herden.

Diese Erkenntnis sollte jedoch nicht dazu verleiten, die Gefahr bei kleinen T_1 - Tumoren zu unterschätzen. Schwartz (137) findet bei 43 Fällen klinisch okkulten Mammakarzinome mit weniger als 1 cm Durchmesser eine Multizentritätsrate von 44%.

- zu 6. Nach Lesser besteht zwar eine Beziehung zwischen positiven axillären Lymphknoten und Multizentrität, jedoch findet sich bei der Hälfte der Fälle mit multifokalen Tumoren kein Befall der Axilla (Morgenstern).

9.2. Kontroverse

9.2.1. Mastektomie als Minimum der Brustkrebsbehandlung

Nach der Halsted'schen Hypothese treten, " falls nicht alle Tumorherde entfernt werden, unweigerlich neue klinisch faßbare Tumoren in der Brust auf, die die Entwicklung von Fernmetastasen nach sich ziehen" (Fisher (45), 1980).

Die Argumente, die im Zusammenhang mit der Tumormultizentrität gegen die Brusterhaltung gerichtet sind, bauen größtenteils auf die Gültigkeit dieser These auf.

Das Mammakarzinom wird als eine Erkrankung verstanden, die die gesamte Brustdrüse befällt. Die häufige Diagnose multizentrischer Herde selbst ohne aufwendige histologische Techniken bei Routineschnitten unterstützt diese Auffassung. Mindestens ebensohäufig treten präinvasive

Hyperplasien und Atypien auf. 40% dieser Vorstufen entwickeln sich zu einem infiltrierenden Karzinom (Schwartz (137), 1980). Nach der heutigen Theorie über die Pathogenese des Brustkrebses entsteht das invasive Karzinom ähnlich wie beim Zervixkarzinom über atypische Hyperplasien und in-situ-Formen (Tellem (145), 1962).

Es wird daran gezweifelt, daß durch eine Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation präinvasive Karzinome zerstört werden können. Für die klinische Bedeutung der Multizentrität sprechen die erhöhten Lokalrezidivraten, wenn die Mamma nicht entfernt wird.

Nach Schwartz kann auch bei noch so kleinen, selbst klinisch okkulten Mammakarzinomen eine brusterhaltende Therapie niemals verantwortet werden, da auch bei nur mammographisch diagnostizierten Tumoren unter 1 cm Durchmesser in fast der Hälfte der Fälle Multizentrität angetroffen wird (vgl. Tab. 31).

Auch ein histologisch negativer Axillabefund rechtfertigt nach Morgens-tern (104) keine konservative Therapie, da bei 50% der multizen-trischen Tumoren die Achsellymphknoten nicht befallen sind.

Die Risiken, die eine Brusterhaltung selbst bei Patientinnen mit sehr kleinem Karzinom beinhalten, sind demnach nicht vertretbar und die radikale Brustdrüsenentfernung bildet die einzige Behandlungsmöglichkeit, da die Bestrahlung als unzuverlässig angesehen wird.

Bilateralität.

Die Auffassung des Mammakarzinoms als Krankheit, die das gesamte Organ befällt, schließt bei vielen Autoren auch die andere Brust mit ein.

Shah (139) stellt Zusammenhänge zwischen Multizentrität und Bilatera-lität fest, die bei seinem Patientenkollektiv auftritt. 78% der Patien-tinnen, die simultan an einem beidseitigen Mammakarzinom erkranken, hatten in der zuerst untersuchten Brust multifokale Herde. Bei den sukzedan bilateralen Fällen beträgt der Anteil 67% mit 14 von 21 Fällen.

Die Angabe über die Inzidenz des beidseitigen Brustkrebses reichen in der Literatur von 0,5% bis 1% bei gleichzeitigem Auftreten der Karzi-nome (Callies (29), 1982). Bei sukzedanen Fällen beträgt die Häufig-keit 3,5% (Bässler (14), 1978). Es werden auch Werte von 6% be-schrieben (Robbins, Berg (123), 1964), besonders wenn die Patienten

lange beobachtet werden. Urban (148) findet sogar 12%.

Aufgrund dieser Befunde wird gleichzeitig mit der Mastektomie bei einseitigem Mammakarzinom häufig eine spiegelbildlich zum Primärtumor lokalisierte Routinebiopsie der kontralateralen Seite und zusätzlich eine Biopsie aus dem oberen äußeren Quadranten empfohlen. In jedem Fall werden strenge Kontrolluntersuchungen der verbleibenden Brust gefordert, bei Risikogruppen eventuell eine prophylaktische subkutane Mastektomie (Leis (91), 1980).

9.2.2. Brusterhaltung trotz Multizentrität

Die Befürworter brusterhaltender Therapie weisen zunächst auf die in Kap. 9.1.1. beschriebenen methodischen Schwierigkeiten mancher Studien bei der Differenzierung von Tumorresiduen nach Inzisions- und Exzisionsbiopsien gegenüber multizentrischer Herde. Diese Biopsien sind nicht mit dem Vorgehen bei regelrecht ausgeführter Tumorektomie zu vergleichen (Morgenstern).

Entscheidend ist aber die nicht erwiesene klinische Bedeutung des rein morphologischen Befundes der Multizentrität. Aus anderen Organen kennt man Mikrokarzinome, die z.B.in Autopsien oder bei zufälligen Untersuchungen nicht selten sind, aber kein klinisches Äquivalent haben. Dies trifft für papilläre Schilddrüsenkarzinome und Mikrokarzinome der Prostata zu (Crile (34), 1974; Humphrey (77), 1978).

Die Vergleichbarkeit dieser Karzinome mit dem Brustkrebs wird jedoch stark kritisiert und vielfach als unangemessen bezeichnet (Morgenstern).

Tatsächlich können aber bei Autopsien Karzinome in der Brust festgestellt werden, die klinisch nie in Erscheinung traten und mit der Todesursache nichts zu tun hatten.

Rush und Kramer (131) finden intraduktale Mikrokarzinome in einer Untersuchung aus dem Jahr 1962 bei zwei von 20 Fällen; also in 10%. Interessanterweise tritt der Befund bilateral auf.

Der große Unterschied zwischen der Inzidenz des Mammakarzinoms und der Häufigkeit der autoptischen Karzinomdiagnose ließ - zu damaliger Zeit - nach Meinung der Autoren den Vergleich zum klinisch stummen Mikrokarzinom der Prostata zu und wurde unter anderem als Rechtfertigung für die Anwendung brusterhaltender Operationen gesehen (z.B.

Crile (34), 1974).

Da Schlußfolgerungen bei einer so geringen Fallzahl nie endgültig sein können, wurden bis zum Jahr 1973 weitere 50 Autopsien durchgeführt. Die Ergebnisse waren sehr unterschiedlich: Die Inzidenz der autoptischen Mikrokarzinome betrug nur noch die Hälfte, nämlich 5,7% oder 4 von 70 Fällen. Ein invasives Karzinom trat insgesamt bei einem zigen Fall auf (83). Für eine Vergleichbarkeit mit den erwähnten Mikrokarzinomen der Prostata gab es damit keinen Hinweis mehr. Was aber die Häufigkeit schwerer oder mäßiger intraduktaler Epithelhyperplasien angeht, waren die Resultate der beiden aufeinanderfolgenden Arbeiten nicht ganz so widersprüchlich.

1963 wurden in 70% (14/20) der Fälle mäßige und in 50% schwere, atypische Epithelhyperplasien gefunden, 1973 betrugen die entsprechenden Zahlen 62% und 37%. Die prognostische Bedeutung dieses Befundes im Zusammenhang mit der Diskussion über multizentrische und bilaterale prämaligne Veränderungen wird damit in Frage gestellt.

Nach Schwartz (137) entwickeln sich diese Vorstufen in 40% zu einem infiltrierenden Karzinom.

Kramer und Rush (83) vertreten eine differenzierte Betrachtungsweise des Befundes "Epithelhyperplasie": Art und Ausmaß der Proliferationen, insbesondere der Atypien müssen bei dessen Beurteilung berücksichtigt werden.

Die Inzidenz intraduktaler Proliferationen ist zwar in karzinomtragenden Mammæ höher als in gesunden (78), Kramer und Rush erheben aber Bedenken gegen einen Umkehrschluß. Sie sehen in der intraduktalen Hyperplasie einen Befund, der selten zur Entartung führt.

Auch wenn autoptische Untersuchungen die Bedeutung plurifokaler Karzinome nicht widerlegen können, bleibt weiterhin der Widerspruch zwischen der hohen Inzidenz pathologisch diagnostizierter Tumormultizentrität bei klinisch manifestem Mammakarzinom und dem relativ seltenen Auftreten von Zweitkarzinomen in der gleichen oder kontralateralen Brust. (Fisher (45), 1980).

Dies gilt auch für Patientinnen nach Tumorektomie oder Mammateilresektion und Bestrahlung, wie die Ergebnisse von Fisher (45), Clark (31) und Montague (101) zeigen (vgl. dazu auch Kap. 7.4.3. und 7.4.4.).

Eine mögliche Erklärung dieser Widersprüche könnte die "Host versus Tumor" - Beziehung geben: Durch die beim langsamen Wachstum des Mammakarzinoms frühe Auseinandersetzung des Organismus mit dem Tumor könnten Karzinomherde an anderen Stellen der Brust in ihrem Wachstum gehemmt werden und untergehen (45). Somit ließe sich auch das häufig beschriebene Phänomen erklären, daß die Prognose bei Multizentrität und sogar bei Bilateralität sich gegenüber der einseitiger und unifokaler Karzinome nicht verschlechtert (Callies (29), 1982; Scheil, Montague (135), 1982).

Befürworter brusterhaltender Therapien führen an, daß durch das Trauma einer ausgedehnten Operation eventuell mit einerradikalen Bestrahlung über eine Schwächung des Immunsystems diese Auseinandersetzung des Körpers mit dem Tumor ungünstig beeinflußt werden könnte (45).

9.3. Versuche zur Ermessung der klinischen Bedeutung der Multizentrität

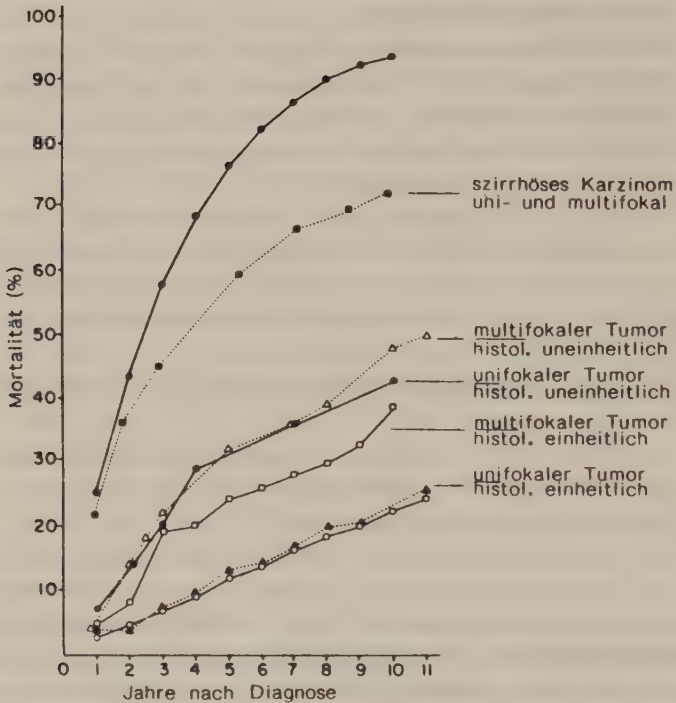
Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine abgeschlossene Untersuchung, die verbindliche Auskunft über die klinisch-prognostische Bedeutung dieses pathologischen Befundes liefern kann.

R.L. Egan (42) versuchte 1982, in einer zehnjährigen Nachuntersuchung von Patientinnen mit und ohne plurifokale Tumoren die Multizentrität mit der Prognose im Stadium I und II in Zusammenhang zu bringen. Hier handelte es sich um Patientinnen, deren Brust entfernt wurde. Die Folgen der Multizentrität, wie sie bei konservativer Therapie vermutet wird, konnten hier also überhaupt nicht zum Tragen kommen. Dennoch ergeben sich höhere Mortalitätsraten für Patientinnen mit multizentrischen Herden in der Brust (siehe Tab. 32 und Abb. 17).

TABELLE 32 : Zehn-Jahres-Überlebensrate bei unizentrischen und multizentrischen Mammakarzinomen. Egan (42), 1982.

ein histolo- gischer Typ	<u>unizentrisch</u>	78 %
	<u>multizentrisch</u>	66 %
mehrere histologische Typen	<u>unizentrisch</u>	50 %
	<u>multizentrisch</u>	47 %

ABBILDUNG 17 : Überlebensstatistik bei unizentrischen und multizentrischen Mammakarzinomen des Stadiums I und II. Nach Egan(42), 1982.



1976 begann das NSABP in den USA und Kanada mit einer prospektiven randomisierten Untersuchung, in der die Mammateilektomie mit der einfachen Mastektomie verglichen werden soll; zum Teil wird die adjuvante Chemotherapie in das Behandlungsschema einbezogen. Eine Übersicht über das Therapieprotokoll gibt Abb. 14 in Kap. 7.4.5.d. Bisher sind etwa 450 Patientinnen in diese Studie aufgenommen worden.

Für die Fragestellung der Multizentrität von besonderer Bedeutung ist dabei die Gegenüberstellung von segmentaler Mastektomie mit und ohne Nachbestrahlung.

Endgültige Ergebnisse, die einen entscheidenden Beitrag zur Klärung

der klinischen Bedeutung der Multizentrität geben können, liegen noch nicht vor. Jedoch wurde die Segmentresektion ohne Bestrahlung nach einer vorläufigen Auswertung des Patientenkollektivs aufgrund hoher Lokalrezidivraten fallengelassen (103). Die Strahlentherapie spielt demnach eine wichtige Rolle bei der Beseitigung potentieller multizentrischer Tumorherde in der teilresezierten Mamma.

Neben den bisher beschriebenen Ergebnissen zeigen auch diese vorläufigen Resultate die große Bedeutung der interdisziplinären Zusammenarbeit beim Versuch, den Behandlungserfolg beim Mammakarzinom zu verbessern.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau und für 20% der Krebstodesfälle bei Frauen verantwortlich. Trotz Früherkennung lassen sich die Behandlungsergebnisse bei den operablen Stadien nicht verbessern. Gerade durch die Früherkennung aber wird die Forderung nach konservativer Chirurgie laut. Die daraus erwachsende Kontroverse über die Therapie der Wahl beim operablen Mammakarzinom ist Thema dieser Arbeit.

Voraussagen über den Behandlungserfolg erlauben die Kriterien der TNM-Klassifizierung und der Hormonrezeptorstatus. Zunehmende Bedeutung gewinnen, besonders beim Stadium I und II, das histologische Grading, Infiltrationsmuster des Tumors mit Lymph- und Blutgefäßeinbruch und die Größe und Morphologie von Lymphknotenmetastasen.

Chirurgische Eingriffe beim Mammakarzinom reichen von der seltener angewandten radikalen Mastektomie bis zur lokalen Tumorexzision. Als Operationsmethode der Wahl gilt heute für das Stadium I und II die modifiziert radikale Mastektomie.

Beim Vergleich von radikaler Mastektomie mit einfacher Mastektomie ohne Lymphknotenentfernung konnte in drei randomisierten prospektiven Studien gezeigt werden, daß bei beiden Behandlungsarten die Überlebensrate keinen signifikanten Unterschied aufweist. Postoperative Strahlentherapie beeinflusst die Überlebenschance weder in positiver noch in negativer Weise, verringert aber die Inzidenz von Lokalrezidiven. Eine Verbesserung der Langzeitprognose läßt sich wahrscheinlich nicht durch lokale, sondern nur durch adjuvante, systemische Chemotherapie erreichen.

Die brusterhaltende Behandlung von Karzinomen des Stadiums I und II mit alleiniger Strahlentherapie erweist sich hinsichtlich der Prognose quo ad vitam, der Lokalrezidivrate und des kosmetischen Ergebnisses als unzureichend. Wird dagegen vor der Bestrahlung eine Tumorexzision durchgeführt, lassen sich Fünf-Jahres-Überlebensraten zwischen 83% und 97% beim Stadium I und zwischen 68% und 84% beim Stadium II erreichen. Untersuchungen längerer Laufzeit zeigen, daß die Zehn-Jahres-Überlebensrate beim Stadium I und II zwischen 60% und 73% beträgt. Die Beurteilung der Häufigkeit von Lokalrezidiven und Fernmetastasen fällt bei den einzelnen Autoren widersprüchlich aus, da Operations- und Bestrahlungsmethoden sehr unterschiedlich sind. Auch wurde auf die Axillarevision und damit auf einen wichtigen Teil der postoperativen Stadieneinteilung verzichtet. Die Daten weisen aber auf die unterschiedliche Prognose der Lokalrezidive nach radikaler und konservativer

Operationsmethode hin. Tritt ein Lokalrezidiv in der Mamma selbst auf, ist die Überlebenschance größer als bei axillären oder Thoraxwandrezidiven. Im Gegensatz zu Langzeituntersuchungen legen neuere Statistiken mehr Wert auf Vergleich und Randomisierung zwischen Tumorexzision und radikaler Operationsmethode. Bei den Fünf-Jahres-Überlebensraten zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Als großes Problem erweist sich bei der konservativen Therapie die erhöhte Lokalrezidivrate. Daher fordern die Autoren präoperatives histologisches Grading, eine möglichst ausgedehnte Tumorexzision und die gleichzeitige diagnostische Axillarevision bei der brusterhaltenden Therapie. Vielfach wird von vorn herein eine Mammateilresektion anstelle der Tumorektomie angestrebt. Die Nachbestrahlung ist auch hier ein unverzichtbarer Bestandteil der Behandlung. Befürworter der Mammateilresektion begrenzen die Indikation zur brusterhaltenden Therapie häufig auf das Stadium $T_{1,2}N_0$. Auch bei dieser Methode ist die Lokalrezidivrate geringfügig erhöht.

Neben der Schwierigkeit, die vorhandenen Statistiken zu vergleichen, ist die gesteigerte Lokalrezidivrate einer der Gründe, warum die Kontroverse über die konservative Therapie beim Mammakarzinom so schwer zu entscheiden ist. Weitere Vorbehalte richten sich gegen die Strahlentherapie mit der Gefahr strahleninduzierter Zweitkarzinome. Die multizentrische Entstehung eines Teiles der Mammakarzinome und die prognostische Bedeutung sind bisher ungelöste Fragen.

Die Kontroverse in der Behandlung des Mammakarzinoms spiegelt sich in den zwei gegensätzlichen Thesen zur Tumorbilogie wieder: in der Frage, ob es sich beim Brustkrebs um eine zwar schrittweise, aber unweigerliche Ausbreitung des Tumors oder um eine durch frühe hämatogene Metastasierung generalisierte Erkrankung handelt, bei der noch so radikale lokale Therapie die Prognose nicht maßgeblich beeinflusst. Versucht man, beiden Theorien gerecht zu werden, wird die große Bedeutung klar, die das interdisziplinäre Therapiekonzept in der Behandlung des Mammakarzinoms hat.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Adair, F. Long-term follow-up of breast cancer patients: the 30-year report. *Cancer* 33: 1145-1150, 1974.
- 2 Albert, S.
Belle, S e.a. Recent trends in the treatment of primary breast cancer. *Cancer* 41: 2399-2404, 1978.
- 3 Alpert, S.
Ghossein, NA e.a. Primary management of operable breast cancer by minimal surgery and radiotherapy. *Cancer* 42: 2054-2058, 1978.
- 4 Amalric, R.
Santamaria, F.
Spitalier, JM. e.a. Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer. A 20-year experience at the Marseilles Cancer Institute. *Cancer* 49: 30-34, 1982.
- 5 American Joint Committe for Cancer Staging and End Results Reporting: Manual for Staging Cancer. Whiting Press, Chicago, 1978; S. 101-108.
- 6 Andersen, JA.
Fischermann, K. e.a. Selection of high risk groups among prognostically favorable patients with breast cancer. *Ann Surg* 194: 1-3, 1981.
- 7 Aglem, TJ.
Leber, RE. The dubious case for conservative operation in operable cancer of the breast. *Ann Surg* 176: 625, 1972.
- 8 Atkins, H.
Hayward, JL.e.a. Treatment of early breast cancer: a report after ten years of a clinical trial. *Br Med J* 1972,2: 423-429.
- 9 Auchinloss, H. Significance of location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast; a justification for a conservative operation. *Ann Surg* 158: 37; 1963.
- 10 Azzopardi, JG. e.a. WHO Histological typing of breast tumors - second edition. *Am J Clin Pathol* 78: 806-816, 1982.
- 11 Baclesse, F. e.a. Essai de Roentgentherapie du cancer du sein suivie d'operation large. Resultats histologiques. *Bull Cancer* 28: 729-743, 1939.
- 12 Balawajder, I.
Antich, PP.
Boland, J e.a. The management of breast carcinoma by primary radiotherapy at Mount Sinai Hospital from 1962-1979. *Cancer* 49: 1587-1596, 1982.
- 13 Baker, RR.
Montague, ACW:
Childs, JN. e.a. A comparison of modified radical mastectomy to radical mastectomy in the treatment of operable breast cancer. *Ann Surg* 189: 553-559, 1979.
- 14 Bässler, R. Pathologie der Brustdrüse. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1978.
- 15 Bataini, JP.
Picco, C.
Martin, M.
Calle, R. Relation between time, dose and local control of operable breast cancer treated by tumorectomy and radiotherapy or by radical radiotherapy alone. *Cancer* 42: 2059-2065, 1978.
- 16 Baum M.
Houghton, J. Current and future management of "early" breast cancer: Attitude survey amongst the participants in the C.R.C. Trial. *Lancet* 1980, 1: 929:

- 17 Baum, M. Grundlagen einer rationalen Therapie des Mammakarzinoms.
Munch Med Wschr 125 (1983) Nr. 15: 295.
- 18 Bedwinek, J. Treatment of stage I and II adenocarcinoma of the breast by tumor excision and irradiation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 7: 1553-1559, 1981.
- 19 Beller, FK.
Möhlen, K. Operative Behandlung des Mammakarzinoms - derzeitiger Stand und Problematik. Med Welt 29: 77, 1978.
- 20 Berger, M. Vorbehalte zu den brusterhaltenden Operationen.
Gynäk Rdsch 21: 46-55, 1981.
- 21 Bloom, HJG. Histologic grading and prognosis in breast cancer.
Br J Cancer 11: 359-377, 1957.
- 22 Bloom, HJG.
e.a. Natural history of untreated breast cancer (1805-1933): comparison of untreated cases according to histological grade of malignancy. Br Med J 2: 213-221, 1962.
- 23 Brady, LW. Cancer of the breast. A time for caution.
A J Roentgenol 129: 969-973, 1977.
- 24 Brinkley, D.
Haybittle, JL. Treatment of stage II carcinoma of the female breast. Lancet 1971, 2: 1086-1087.
- 25 Bunting, JS.
Hemsted, EH.
Kremer, JK. The pattern of spread and survival in 596 cases of breast cancer related to clinical staging and histological grading. Clin Radiology 27: 9, 1976.
- 26 Burn, JL. "Early" breast cancer: the Hammersmith Trial: an interim report. Br J Surg 61: 762-765, 1974
- 27 Cahill, CJ.
Gibbs, NM. e.a. Invasive breast cancer - the tip of the iceberg.
Ann Royal Coll Surg Engl 65: 356-359, 1983.
- 28 Calle, R.
Pilleron, JP.
Vilcoq, JR. Conservative management of operable breast cancer. Ten-year experience at the Foundation Curie.
Cancer 42: 2045-2053, 1978.
- 29 Callies, R.
Gerlach, H. e.a. Zur Problematik des bilateralen Mammakarzinoms.
Med Welt 33: 502-508, 1982.
- 30 Chu, AM.
Cope, O.
Russo, R. e.a. Treatment of early stage breast cancer by limited surgery and radical irradiation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 6: 25-30, 1980.
- 31 Clark, RM.
Wilkinson, RH.
e.a. Breast cancer: A 21 year experience with conservative surgery and radiation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 8: 967-975, 1982.
- 32 Cole, M. The place of radiotherapy in the management of early breast cancer. Br J Surg 51: 216, 1964.
- 33 CRC Trial Cancer Research Campaign (King's/Cambridge) Trial for early breast cancer. Lancet 1980,1: 55-60.
- 34 Crile, G. Jr. Wieviel Chirurgie beim Mammakarzinom ?
Medizin 10: 9-19, 1973.
- 35 Crile, G. Jr.
Esselstyn, CB
Herman, RE. e.a. Partial mastectomy for carcinoma of the breast.
Surg Gynecol Obstet 136: 929-933, 1973.

- 36 Crile, G. Jr. Results of conservative treatment of breast cancer at ten and 15 years. *Ann Surg* 181: 26-30, 1975
- 37 Crile, G. Jr. Results of partial mastectomy in 173 patients followed from five to ten years.
Cooperman, A
Esselstyn, CB. e.a. *Surg Gynecol Obstet* 150: 563-566, 1980.
- 38 Cutler, SJ. Clinical classification of the extent of disease in cancer of the breast. *J Natl Cancer Inst* 39: 193-207, 1967.
Myers, MH.
- 39 Dahl-Iversen, E. Radical mastectomy with parasternal and supraclavicular dissections for mammary cancer. *Ann Surg* 170: 889
Tobiassen, T. *Ann Surg* 170: 889, 1969.
- 40 Deck, KB. Local recurrence of breast cancers.
Kern, WH. *Arch Surg* 111: 323, 1976.
- 41 Donegan, WL. The management of primary breast cancer; a comparison of time and mortality factors after standard, extended and modified radical mastectomy.
Sugarbaker, ED.
Handley, RS.
Watson, FR. *Proc. of the 6th Natl. Cancer Conference*, Pp. 135-143 Philadelphia. JB Lippincott Co. 1970.
- 42 Egan, RL. Multicentric breast carcinomas: Clinical-radiographic pathologic whole organ studies and ten year survival. *Cancer* 49: 1123-1130, 1982.
- 43 Fisher, B. The accuracy of clinical nodal status and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in cancer of the breast.
Wolmark, N.
Bauer, M.
Redmond, C. e.a. *Surg Gynecol Obstet* 152: 765-772, 1981.
- 44 Fisher, B. Cancer of the breast: Size of neoplasm and prognosis.
e.a. *Cancer* 24: 1071-1080, 1969.
- 45 Fisher, B. The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology. An overview of findings.
Redmond, C.
Fisher, ER. e.a. *Cancer* 46: 1009-1025, 1980.
- 46 Fisher, B. Findings from NSABP Protocol No B-04 - Comparison of radical mastectomy with alternative treatments II. The clinical and biological significance of medial central breast cancers. *Cancer* 48: 1863-1872, 1981.
Wolmark, N.
Redmond, C. e.a.
- 47 Fisher, B. Laboratory and clinical research in breast cancer - a personal adventure. *Cancer Res* 40: 3863-3874, 1980.
- 48 Fisher, B. Ten year follow-up results of patients with cancer of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 140: 523-534, 1975.
- 49 Fisher, ER. Pathologic Findings from the NSABP (Protocol No 4) I. Observations concerning the multicentricity of mammary cancer. *Cancer* 35: 247-254, 1975
Gregorio, R.
Redmond, C. e.a.
- 50 Fisher, ER. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the NSABP (Protocol No 4).
Gregorio, R.
Fisher, B. e.a. *Cancer* 36: 1-84, 1975; S. 75-78.
- 51 Fisher, ER. Pathologic findings from The NSABP (Protocol No 4). III. The significance of extranodal extension of axillary metastases. *Am J Clin Pathol* 65: 439-444, 1976.
Gregorio, R.
e.a.
- 52 Forrest, APM. Management of early carcinoma of the breast. *Proc. Roy. Soc. Med* 63: 107-113, 1970.
e.a.

- 53 Forrest, APM. Simple mastectomy and axillary node sampling
Stewart, HJ. (pectoral node biopsy) in the management of primary
Roberts, MM. e.a. breast cancer. *Ann Surg* 196: 371-378, 1982.
- 54 Forrest, APM. Simple mastectomy and pectoral node biopsy: The
e.a. Cardiff-St. Mary's Trial. *World J Surg* 1: 320-323, 1977.
- 55 Freeman, CR. Limited surgery with or without radiotherapy for
e.a. early breast carcinoma.
 J Can Assoc Radiol 32: 125-128, 1981.
- 56 Fridell, GH. The prognostic value of blood vessel invasion and
 lymphatic infiltration in breast carcinoma.
 Cancer 18: 164-166, 1965.
- 57 Gallager, HS. Classification of breast neoplasms. in:
 The Breast. Gallager, HS. ed.; Mosby, St. Louis, 1978.
- 58 Gilliland, MD. The implications of local recurrence of breast cancer
 as the first site of therapeutic failure.
 Ann Surg 197: 284-287, 1983.
- 59 Gropp, H. Brustdrüse. in:
 Lehrbuch der Chirurgie. Koloski, L.; Irmer, W.;
 Busche, K-A. (Hrsg.). Schattauer Stuttgart- New York
 1978.
- 60 Günther, B. Das Mammakarzinom - aktuelle Aspekte und Kontro-
 versen. *Dt. Ärztebl* 47: 29-33, 1982.
- 61 Haagensen, CD. The choice of treatment for operable carcinoma of the
 breast. *Surgery* 76: 685-714, 1974.
- 62 Haagensen, CD. Diseases of the Breast. Second edition, WB Saunders,
 Philadelphia, 1971.
- 63 Haagensen, CD. Radical mastectomy for mammary carcinoma.
Cooley, E. *Ann Surg* 170: 884-888, 1969.
- 64 Haagensen, CD. Treatment of curable carcinoma of the breast.
 Int J Radiat Oncol Biol Phys 2: 975-980, 1977.
- 65 Hall, E.J. Radiology for the Radiotherapist. Second edition.
 Harper and Row, Philadelphia, 1982.
- 66 Halsted, WS. Cancer of the breast. *Ann Surg* 46: 1ff, 1907.
- 67 Hamilton, T. The treatment of operable breast cancer: A clinical
Langlands, AO. trial in the south east region of Scotland.
Prescott, RJ. *Br J Surg* 61: 758-761, 1974.
- 68 Handley, RS. Corrective radical mastectomy (Patey's operation)
e.a. *Ann Surg* 157: 162, 1963.
- 69 Harder, F. Brusterhaltende therapeutische Maßnahmen beim opera-
Hünig, R. blen Mammakarzinom. *Der Chirurg* 54: 255-259, 1983.
- 70 Harris, JR. Primary radiation therapy for early breast cancer.
Hellman, S. *Cancer* 52: 2547-2552, 1983.
- 71 Harrison's Principles of Internal medicine. Petersdorf, RG. ed.
 10th edition. New York, McGraw-Hill. 1983; S. 788ff.

- 72 Hayward, J.L. The Guy's Trial for treatment of early breast cancer. *World J Surg* 1: 314-316, 1977.
- 73 Heberer, G. Das Mammakarzinom. -
Wilmanns, W. Operative und interdisziplinäre Aspekte.
Sauer, H. *Der Chirurg* 52: 212-218, 1981.
- 74 Henderson, C. Cancer of the breast. The past decade.
Canellos, GP. *N Engl J Med* 302: 17-30, 1980.
- 75 Herfarth, Ch. Mammakarzinom. Ziele der operativen Therapie.
Münch Med Wschr 121 (Nr. 44): 1438-1441, 1979.
- 76 Host, H. The effect of postoperative radiotherapy in breast
Brennhovd, IO. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2: 1061, 1977.
- 77 Humphrey, L.J. Mammaography and the pathologist's cancer in the
female breast. *Am J Surg* 136: 285, 1978.
- 78 Humphrey, L.J. Relationship of benign breast disease to carcinoma
of the breast. *Surgery* 52: 841-846, 1962.
- 79 Johansen, H. Die einfache Mastektomie mit Nachbestrahlung ge-
Kaae, S. genüber der erweiterten radikalen Mastektomie
Schiodt, T. bei der Behandlung des Mammakarzinoms.
Frischbier, H-J. Erkrankungen der weiblichen Brust-
drüse. Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 1982.
- 80 Kaae, S. Simple mastectomy plus postoperative irradiation by
Johansen, H. the method of McWhirter for mammary carcinoma.
Ann Surg 170: 895-899, 1969.
- 81 Kammerhuber, F. Zur postoperativen Bestrahlung des Mammakarzinoms
mittels Orthovolttherapie.
Strahlentherapie 146: 530, 1973.
- 82 Klassifizierung der malignen Tumoren nach dem TNM-System.
Springer-Verlag, Berlin. 1976.
- 83 Kramer, WM. Mammary duct proliferation in the elderly.
Rush, BF. *Cancer* 31: 130-137, 1973.
- 84 Kurtz, JM. Late breast recurrence after lumpectomy and
Spitalier, JM. irradiation.
Amalric, R. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 1191-1194, 1983.
- 85 Lacour, J. Radical mastectomy vs. radical mastectomy plus in-
e.a. ternal mammary dissection. *Cancer* 37: 206, 1976.
- 86 Lagios, MD. Segmental mastectomy without radiotherapy.
Richards, VE. e.a. *Cancer* 52: 2173-2179, 1983.
- 87 Langlands, AO. A clinical trial in the management of cancer of the
Prescott, RJ. e.a. breast. *Br J Surg* 67: 170-174, 1980.
- 88 Lazaro, E.J. Changing attitudes in the management of cancer of
e.a. the breast. *Surgery* 84: 441-447, 1978.
- 89 Leis, HP. Breast cancer in the ninth and tenth decades.
e.a. *Am J Geriatr Soc* 12: 527, 1964.
- 90 Leis, HP. Criteria and standards for evaluation of treatment
results. in:
The Breast. Gallager, HS. ed.; Mosby, St. Louis, 1978.

- 91 Leis, HP. Managing the remainig breast. Cancer 46: 1026, 1980.
- 92 Leslie, NT. Management of early breast cancer. Selection for
e.a. radiation therapy.
Breast Cancer Research and Treatment 2: 216, 1982.
- 93 Lesser, ML. Multicentricity and bilaterality in invasive breast
Rosen, PP. e.a. carcinoma. Surgery 91: 234-240, 1982.
- 94 Lewis, D. A study of the results of operations for the cure of
Rienhoff, WF. cancer of the breast. Ann Surg 95: 336-400, 1932.
- 95 Lindner, H. Neue Gesichtspunkte der Strahlentherapieplanung beim
Mammakarzinom durch Computertomographie. in:
Bohmert, H.: Brustkrebs und Brustrekonstruktion.
Thieme Stuttgart- New York, 1982.
- 96 Lythgoe, JP. Manchester Regional Breast Study - 5 and 10 year
Palmer, MK. results. Br J Surg 69: 693-696, 1982.
- 97 Madden, JL. e.a. Modified radical mastectomy. Ann Surg 175: 624, 1972.
- 98 Management of early cancer of the breast. Report on an interna-
tional trial sopported by the Cancer Research Cam-
paign. Br Med J 1976, 1: 1035-1038.
- 99 McKay, EN. Breast cancer at the Ontario Cancer Clinics 1938-
Sellars, AH. -1956. A statistical review.
Canad Med Ass J 92: 647-651, 1965.
- 100 Mc Whirter Simple mastectomy in the treatment of breast
cancer. Br J Radiol 28: 128, 1955.
- 101 Montague, ED. Conservation surgery and radiation therapy in the
treatment of operable breast cancer.
Cancer 53: 700-704, 1984.
- 102 Montague, ED. Local recurrences after conservation surgery and ra-
Paulus, D. diation therapy for early stage breast cancer. An
Mayr, NA. evaluation of risk factors and prognosis.
(Eigene Untersuchungen, noch nicht veröffentlicht,
M.D. Anderson Hospital, 1985).
- 103 Montague, ED. Persönliche Mitteilung von Montague, ED., Mitglied
des NSABP, über die NSABP-Studie zur Mammateil-
resektion. (1985).
- 104 Morgenstern, L. The case against tylectomy for carcinoma of the
Kaufman, PA. breast. The factor of multicentricity.
Friedman, NB. Am J Surg 130: 251-258, 1975.
- 105 Moxley, JH. Treatment of primary breast cancer. Summary of the
Allegre, JC. Natinal Institutes of Health Consensus Development
e.a. Conference. JAMA 244: 797-800, 1980.
- 106 Mustakillio, S. Conservative treatment of breast carcinoma - review
of 25 years of follow-up. Clin Radiol 23: 110-116, 1972.
- 107 Mustakillio, S. Über die Möglichkeiten der Röntgentherapie bei der
Behandlung des Brustkrebses.
Acta Radiologica 26: 503-511, 1945.
- 108 Nealon, TF. Treatment of early cancer of the breast ($T_1N_0M_0$ and
e.a. $T_2N_0M_0$) on the basis of histologic characteristics.
Surgery 89: 279-289, 1981.

- 109 Nemoto, T. Management and survival of female breast cancer.
Vana, J. Results of a national survey by the College of
Bedwani, RN. e.a. Surgeons. Cancer 45: 2917-2924, 1980.
- 110 Noyes, RD. Breast cancer in women aged 30 years and under.
Spanos, WJ. e.a. Cancer 49: 1302-1307, 1982.
- 111 Packard, RA. Selection of breast cancer patients for adjuvant
Prosnitz, LR. chemotherapy: Another look at prognostic importance
of involved lymph nodes. JAMA 238: 1034-1036, 1977.
- 112 Palmer, MK. Prognostic factors in breast cancer.
Lythgoe, JL. Br J Surg 69: 697-698, 1982.
- 113 Papillon, J. Le traitement conservateur du cancer du sein par
Montbarbon, JF. l'association tumorectomie + irradiation
Ingels, J. Journal Belge de Radiol 55: 129-137, 1972.
- 114 Park, WW. The absolute curability of cancer of the breast.
Lees, JC. Surg Gynecol Obstet 93: 129, 1951.
- 115 Patey, DH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation
Dyson, WH. to the type of operation performed.
Br J Cancer 2: 7, 1948.
- 116 Peters, V. Wedge resection with or without radiation in early
breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2: 1151, 1977.
- 117 Pierquin, B. Radical radiation therapy of breast cancer.
e.a. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6: 17-24, 1980.
- 118 Pilleron, J-P. Chirurgie limitée suivie de cobalthérapie dans le
e.a. traitement des cancers du sein.
Can J Surg 24: 368-372, 1981.
- 119 Prechtel, K. Pathologisch-anatomische Aspekte zu gewebsschonenden
Gross, C. Operationen beim Mammakarzinom der Frau.
Langenbecks Arch Chir 344: 281-291, 1978.
- 120 Prosnitz, LR. Radiation therapy as initial treatment for early stage
Goldenberg, IS. cancer of the breast without mastectomy.
e.a. Cancer 39: 917-923, 1977.
- 121 Rauschecker, H. Operationstaktik und Operationstechniken. in:
Siewert, JR. Brustkrebs der Frau. Feiereis, H., Grewe, HE. (Hrsg.)
Hans Marseille Verlag München, 1983.
- 122 Rissanen, PM. Vergleich zwischen konservativer und radikaler Chirurgie,
Holsti, P. kombiniert mit Strahlentherapie, bei der Behandlung
des Brustkrebses im Stadium I.
Strahlentherapie 147: 370-374, 1974.
- 123 Robbins, GF. Bilateral primary breast cancer: a prospective clinopathological
Berg, JW. study. Cancer 17: 1501-1527, 1964.
- 124 Romsdahl, MM. Conservation surgery and irradiation as treatment for
Montague, ED. early breast cancer. Arch Surg 118: 521-528, 1983.
- 125 Rosen, PP. Axillary micro- and macrometastases in breast cancer.
Lesser, ML. e.a. Ann Surg 194: 585-591, 1981.
- 126 Rosen, PP. Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma.
Lesser, ML. e.a. Ann Surg 197: 276-283, 1983.

- 127 Rosen, PP. Is there a best method for treating cancer of the breast ? Breast 2: 3, 1976.
- 128 Rosen, PP. "Residual" mammary carcinoma following simulated partial mastectomy. Cancer 35: 739-747, 1975.
e.a.
- 129 Roses, DF. Pathologic predictors of recurrence in stage I ($T_1N_0M_0$) breast cancer. Am J Clin Pathol 78: 817-820, 1982.
e.a.
- 130 Röttinger, EM. Begründung der postoperativen Strahlentherapie des Mammakarzinoms. MMW 125: 307, 1983.
- 131 Rush, BF. Proliferative histologic changes and occult carcinoma in the breast of the aging female. Surg Gynecol Obstet 117: 425-432, 1963.
Kramer, WM.
- 132 Sachs, H. Risikofaktoren beim Brustdrüsen-Carcinom der Frau. Fortschr Med 95: 2497, 1977.
Ziegler, R. e.a.
- 133 Sarrazin, D. Conservative treatment of minimal breast cancer. in: Mouridson, HT., Palshof, T. eds. Breast Cancer - Experimental and clinical aspects. Pergamon Press, Oxford, 1980.
Tubiana; M. e.a.
- 134 Sarrazin, D. Données actuelles sur la radiothérapie du cancer du sein. Bull Cancer 62: 373-390, 1975.
e.a.
- 135 Schell, SR. Bilateral breast cancer in patients with initial stage I and II disease. cancer 50: 1191-1194, 1982.
Montague, ED.
- 136 Schreer, I. Die brusterhaltende Behandlung des Mammakarzinoms mit Tumorektomie und Bestrahlung. Die kosmetischen Ergebnisse aus radiologischer Sicht. in: Frischbier, H-J. Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse. Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 1982.
Frischbier, H-J.
Bernauer, M.
- 137 Schwartz, GF. Multicentricity of non-palpable breast cancer. Cancer 45: 2913-2916, 1980.
e.a.
- 138 Sears, HF. Breast cancer without axillary metastases. Are there high-risk biologic subpopulations ?
Janus, C. Cancer 50: 1820-1827, 1982.
Levy, W. e.a.
- 139 Shah, JP. Pitfalls of local excision in the treatment of carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 136: 721-725, 1973.
Rosen, PP. e.a.
- 140 Stegner, H-E. Tumorgrading beim Mammakarzinom anhand licht- und elektronenmikroskopischer Kriterien. Path Res Pract 173: 159-171, 1981.
Bahnsen, J.
Fischer, E.
- 141 Stehlin, JS. Treatment of carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 149: 911-922, 1979.
- 142 Stjernsward, J. Adjuvant radiotherapy trials in breast canoer. Cancer 39. 2846-2867, 1977.
- 143 Stoll, BA. Does malignancy of breast cancer vary with age ? Clin Oncol 2: 73, 1976.
- 144 Tagart, REB. Partial mastectomy for breast cancer. Br Med J 1978;2: 1268.
- 145 Tellem, M. Four-quadrant study of breasts removed for carcinoma. Cancer 15: 10-17, 1962.
e.a.

- 146 Thomsen, K. Grundlagen und Grenzen der brusterhaltenden Therapie kleiner Mammakarzinome.
Stegner, H-E. Gynäkologe 13: 56-66, 1980.
Frischbier, H-J.
- 147 Turner, L. Radical vs. modified radical mastectomy for breast
e.a. cancer. Ann R Coll Surg Engl 63: 239-243, 1981.
- 148 Urban, JA. Bilateral breast cancer. Biopsy of the opposite breast.
e.a. Cancer 40: 1968-1973, 1977.
- 149 Urban, JA. Extended radical mastectomy for breast cancer.
Am J Surg 106: 399-404, 1963.
- 150 Urban, JA. Is there a rationale for an extended radical procedure ?
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2: 985-988, 1977.
- 151 Urban, JA. Selecting variations and extent of surgical procedures
Castro, B. e.a. for breast cancer. Cancer 28: 1615-1623, 1971.
- 152 Urban, JA. Treatment of primary breast cancer. Management of
local disease: A minority report.
JAMA 244: 800-303, 1980.
- 153 Veraguth, P. Curative radiotherapy of early breast cancer. in:
Breast Cancer. Alan R. Liss, Inc, New York, 1977;
S. 367-375.
- 154 Veronesi, U. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy,
Saccozzi, R. axillary dissection and radiotherapy in patients with
Del Vecchio, M. small cancers of the breast.
e.a. N Engl J Med 305: 6-11, 1981.
- 155 Veronesi, U. Extended mastectomy for cancer of the breast.
Zingo, L. e.a. Cancer 20: 677-680, 1967.
- 156 Vitucci, C. La nostra esperienza in tema di terapia conservativa
Camponi, N. del carcinoma mammario al primo stadio.
Manfredi, D. Min Gin 34: 985-987, 1982.
- 157 Wallace, IJW. Axillary nodes in breast cancer.
Lancet 1972,1: 217-218.
- 158 Wallgreen, A. A controlled study: Preoperative vs. postoperative
irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2: 1167, 1977.
- 159 The WHO Histological Typing of Breast Tumors - Second edition.
Am J Clin Pathol 78: 806-816, 1982.
- 160 Wise, L. Local excision and irradiation: An alternative method
Mason, AY. for the treatment of early mammary cancer.
Ackerman, LV. Ann Surg 174: 392-401, 1971.
- 161 Wöllgens, P. Die Therapie des Mammakarzinoms aus strahlenthera-
Barth, V.apeutischer Sicht.
Zeitschr f Allgemeinmedizin 49: 1683, 1973.
- 162 Zippin, C. Radiation for cervical cancer: Late effect on life span
Bailer, JC. and on leucemia incidence.
e.a. Cancer 28: 937-942, 1971.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Nina Andrea Rita Mayr
Geburtstag und -ort: 26.3.59 in Hausham/Schliersee
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Eltern Rita Mayr-Kohsek, geb. Kohsek

Schulbildung

Josef Mayr

Berufsausbildung

1965-69 4 Jahre Grundschule
1969-78 9 Jahre Gymnasium
1978 Studium der Medizin
Ludwig Maximilians-
Universität München
1980 Ärztliche Vorprüfung
1981 Ärztl. Prüfung: 1. Teil
1984 Ärztl. Prüfung: 2. Teil
1985 Ärztl. Prüfung: 3. Teil
1985 Approbation als Arzt

München den 19.3.86

